Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Robert Bauer

Tierexperimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von Leberhydrolysat beim akuten Strahlensyndrom

(Serumeiweiß- und Blutbilduntersuchungen an Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit und ohne Sieb)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Faber
aus Stuttgart

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0113

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Robert Bauer

Tierexperimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von Leberhydrolysat beim akuten Strahlensyndrom

(Serumeiweiß- und Blutbilduntersuchungen an Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit und ohne Sieb)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Faber
aus Stuttgart

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

Referent: Professor Dr. K.W. Peters
Korreferent: Professor Dr. R. Bauer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Inhalt

	Seite
Einleitung	1
Methodik	5
Besprechung der Versuchsergebnisse	
I. Allgemeine Symptome, Überlebenszeit, Tierzahlen	19
II. Serumeiweißbild	23
III. Das rote Blutbild, Körpergewicht und relative Organgewichte	31
IV. Das weiße Blutbild	36
Diskussion	
I. Diskussion der Versuchsergebnisse von Serie I u. II	42
II. Diskussion der Versuchsergebnisse von Serie III a - c	43
III. Diskussion der Versuchsergebnisse an den bestrahlten Tieren	48
IV. Diskussion der Verwendbarkeit von LH bei der akuten Strahlenkrankheit	67
Zusammenfassung	8o
Literaturverzeichnis	83

E i n l e i t u n g

Einmalige, kurzzeitige Ganzkörperbestrahlungen mit entsprechend hohen Dosen führen im tierischen oder menschlichen Organismus zu Reaktionen, die unter der Bezeichnung "akutes Strahlensyndrom" zusammengefasst worden sind.

Im Gegensatz dazu treten bei der therapeutischen Bestrahlung oder bei Dauerbestrahlungen durch bestimmte inkorporierte radioaktive Isotope Erscheinungen auf, die allgemein als Strahlenkater oder subakutes Strahlensyndrom bezeichnet werden. (5a, 13, 15, 58, 66, 68, 69, 70, 73, 1oo, 126, 155a, 175, 184).

Das Problem der therapeutischen Behandlung des akuten Strahlensyndroms ist von zahlreichen Untersuchern bearbeitet worden. Je nach dem, welches Organ oder Organsystem als besonders strahlensensibel angesehen wurde, ergaben sich verschiedene Gesichtspunkte bei der Therapie. (14, 48, 51, 64, 75, 89, 138, 144, 145, 160, 164, 166, 167, 168, 195, 243, 258).

Da die Leber im Stoffwechsel des Organismus eine zentrale Rolle spielt wie beim Aufbau und Abbau von Proteinen, bei Entgiftungsfunktionen u.ä., sind Versuche unternommen worden, diese Funktionen nach der Bestrahlung zu erhalten und zu unterstützen. Unter der Annahme, dass Leberhydrolysat die Funktionen der Leber nach der Bestrahlung positiv beeinflussen könne, wurden die vorliegenden Tierversuche unternommen.

Nach den Untersuchungen von C.H.Schwietzer (1953) (224) sind im Leberhydrolysat vor allem Purine Adenin, Hypoxanthin und Xanthin enthalten. Da diese Substanzen, insbesondere das Adenin, den Kernstoffwechsel der Leber substituieren (221, 222, 223), dürften sie damit auch gegen zahlreiche sekundäre Strahlenprodukte schützend wirksam sein.
Über die Anwendung von Leberhydrolysat beim Strahlensyndrom haben bereits H.Langendorff und Mitarbeiter (1957) (143, 145) sowie A.Herrmann und H.Maurer und Mitarbeiter (1955), (1956), (89, 164) berichtet. Vor allem Letztere waren von einer posi-

tiven Wirkung des Leberhydrolysats überzeugt.

Die Frage, ob bei der Therapie des akuten Strahlensyndroms mit einem Leberhydrolysat eine bestrahlte Leber noch in der Lage ist, diese Stoffe zu verwerten, oder aber ob dazu unbestrahlte Leberpartien erforderlich sind, wurde an bestrahlten Ratten mit und ohne Siebschutz untersucht.

Ein teilweiser Schutz des Körpers während der Bestrahlung kann von bedeutender Wirkung auf den Ablauf des akuten Strahlensyndroms sein. Dies zeigten vor allem die Untersuchungen von L.O. Jacobson und Mitarbeiter (1949, 1950, 1951) (101, 102, 104, 105, 106). Über die Veränderungen des Blutbildes nach Bestrahlungen, bei denen verschiedene Körperregionen abgedeckt waren, oder bei denen nur Lokalbestrahlungen ausgeführt wurden, haben H. Hartweg (1954, 1956) (78, 83), R. Stodtmeister und H.J. Thom (1959) (229) berichtet. H. Langendorff (1957) (143) konnte die Befunde von J. Maisin und Mitarbeiter (1953) (161, 162) bestätigen, wo nach einer Abschirmung der Leberregion Cysteamin auch therapeutisch wirksam wird. Bei den Versuchen sollte festgestellt werden, ob eine siebförmige Abdeckung des ganzen Körpers den gleich guten Erfolg hat wie die teilweise Abschirmung einer einzelnen Körperregion. Die Methode der Siebbestrahlung wurde 1909 von A. Köhler (127, 128) beschrieben; sie besitzt besonders für die Strahlentherapie große Bedeutung. Neben anderen haben in den letzten Jahren vor allem R. Bauer und Mitarbeiter (1959) (9), G. Breitling (1959) (31), D. Schoen (1958) (215), J. Rodé und L. Bozóky (1957) (193), K. Seidel (1957) (197) und K. Gohl (1953) (71) über die Art der Dosisverteilung im Gewebe bei Siebbestrahlung berichtet. Durch die Siebwirkung dürfte danach eine Schonung von Elementen des RES zu erwarten sein, das vor allem hinsichtlich der Regeneration eine wichtige Rolle beim Verlauf des Strahlensyndroms spielt. Die Veröffentlichungen von J. Becker und Mitarbeitern (1956) (16), K. Fochem (1957) (63) und vor allem von R. Bauer, S. Piller und G. Schneider (1956) (11), die die Einwirkung der Siebbestrahlung auf den Gesamtorganismus untersuchten, sind für

die spezielle Problematik dieser Arbeit von besonderem Interesse.

Zell- und Plasmaeiweiß stehen im Organismus in dynamischem Gleichgewicht (59, 248), wobei die Plasmaeiweißkörper als die flüssige Phase des Eiweißstoffwechsels des ganzen Körpers gelten (18, 247). Die Leber und das RES sind die Hauptorte dieser wechselseitigen Beziehungen (256a), für die F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (256 b) eine zentrale Steuerung annehmen, während H. Bennhold eine autochthone Regulierung ihrer Zusammensetzung für wahrscheinlicher hält (17, 2o). Neben den speziellen Aufgaben ihrer verschiedenen Einzelkomponenten haben die Bluteiweißkörper ihre umfassendste Bedeutung vor allem im Transportgeschehen des Organismus. Diese Vehikelfunktionen haben insbesondere H. Bennhold und seine Mitarbeiter in zahlreichen Arbeiten untersucht (18, 2 22, 24, 199, 255). Auf Grund dieser Tatsachen gibt das Bluteiweißbild Aufschluß über grundlegende Stoffwechselbeziehungen im Organismus. In seinen Reaktionen gilt das Bluteiweißbild als verhältnismäßig träge (256 c). Es ist damit eine gute Ergänzung des cellulären Blutbildes, dessen Veränderungen viel rascher erfolgen. Neben dem cellulären Blutbild spielt in sehr vielen strahlenbiologischen Arbeiten deshalb auch die Bestimmung der Bluteiweißkörper eine wichtige Rolle.

Schon 1923 haben E. Herzfeld und H.R. Schinz (9o) über Veränderungen des Bluteiweißbildes nach Röntgenbestrahlung berichtet, ebenso 1924 H.W. Knipping und H.C. Kowitz (12o), 1927 P. Wichels und A. Behrens (25o) und 1932 v. Pannwitz (173). Seit der Einführung der Elektrophorese als Methode zur Trennung von Eiweißen hat die Beurteilung des Blut-Eiweißbildes noch wesentlich mehr an Bedeutung gewonnen. Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Bluteiweißkörper nach Einwirkung ionisierender Strahlen liegen in den letzten Jahren neben den Arbeiten von R. Bauer und Mitarbeitern (1956) (11) vor allem von G. Höhne und Mitarbeitern (1952 - 1955) (94, 95, 96, 97) vor. Ebenso haben

neben H.J. Kohn und Mitarbeitern (195o und 1951) (129, 13o, 131) sowie H. Supplee und Mitarbeitern (1952) (231) auch C. Winkler und G. Pascke (1955 und 1956) (253, 254) und H.S. Stender und O. Elbert (1952) (225) die strahlenbedingten Veränderungen der Bluteiweißkörper untersucht.

H. Bennhold (1954) (17) hat vor allem auf die Eignung der Papier-Elektrophorese für Tierversuche hingewiesen. Außerdem hält er den Bluteiweißspiegel für ein klinisch wichtiges Verlaufssymptom, das einen Krankheitsvorgang und die Wirksamkeit einer Therapie zu verfolgen erlaubt.

M e t h o d i k

Zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Leberhydrolysat (Prohepar Nordmark) (Abkürzung LH auf den weiteren Seiten) beim akuten Strahlensyndrom wurde neben dem korpuskulären Blutbild als bewährtes Kriterium das Serumeiweißbild herangezogen.

Als Kriterium für das humorale Blutbild diente die Untersuchung des Gesamt-Eiweißgehaltes des Serums und seiner verschiedenen Eiweiß-Fraktionen. Das korpuskuläre Blutbild wurde beurteilt nach Haemoglobin-Gehalt, Haematokrit-Wert und Erythrozytenzahl für das rote System, für das weiße durch Bestimmung der Leukozytenzahl und ihrer Verteilung im Differential-Blutbild. Für die Granulozyten wurden die jeweiligen absoluten Werte berechnet. Außer den Blutbefunden wurden noch das Verhalten des Körpergewichtes, die Überlebenszeit nach Bestrahlung und schließlich die relativen Organgewichte bewertet.

Es galt die Wirksamkeit von LH als Strahlentherapeutikum unter den schwierigsten Bedingungen zu prüfen. Deshalb wurden in allen Fällen bei Versuchsbeginn einmalige, kurzzeitige Ganzkörperbestrahlungen gewählt. Die Höhe der Dosis entsprach sowohl bei den Bestrahlungen mit als auch ohne Sieb der LD_{100}. Dieses experimentelle Vorgehen haben vor allem Z.M. Bacq und H. Herve (1954) (6) für die Strahlenbiologie empfohlen. Auch H. Langendorff und Mitarbeiter (1953) (139) verweisen auf den Nachteil der sehr großen Schwankungsbreite von Versuchsergebnissen bei subletalen Dosen. Sie betonen aber als Vorteil des subletalen Dosisbereiches die größeren Erfolgschancen durch Erhöhung der Resistenz. Angesichts der kleinen Tierzahlen erscheint die LD_{100} als die günstigste Basis der Versuche. Daneben hat das Verhalten auch nach so hohen Strahlenbelastungen noch eine gewisse praktische Bedeutung.

Alle Tiere wurden in Narkose bestrahlt. Da die Siebbestrahlung eine solche Maßnahme ohnehin notwendig machte, geschah

dies, um in allen Fällen möglichst gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen. Deshalb wurde auch an allen unbestrahlten Tieren bei Versuchsbeginn auf gleiche Art eine Narkose durchgeführt. Uber einen Schutzeffekt gewisser Narkotika haben H. Langendorff und R. Koch (1957) (145) berichtet. Bei den hier beschriebenen Versuchen wurde Avertin verwandt; dies ist ein Tribrom-Alkohol. Seine mögliche geringe Schutzwirkung, wie sie auch in der Arbeit von R. Bauer und Mitarbeiter (1956) (11) angenommen wird, ist bei der Festsetzung der LD_{100} auch in dieser Arbeit berücksichtigt.

Die ersten LH-Gaben erhielten die Tiere unmittelbar vor der Bestrahlung. Das geschah, damit eine mogliche, direkte Strahlenschutz-Wirkung sich voll entfalten konnte, obwohl ja - seiner Zusammensetzung nach - von LH nur eine kurative Wirkung in der Art einer Substitutions-Therapie zu erwarten war.

Das LH wurde in allen Fällen täglich intravenos in die Schwanzvene injiziert. Die Tiere, die nicht behandelt wurden, erhielten dafür 1,8 %ige Kochsalzlösung, die zum LH isotonisch eingestellt war. Dadurch sollte erreicht werden, daß bis auf den Wirkungsgrad des Präparates alle anderen Versuchsbedingungen möglichst gleich waren.

Um für eine eventuelle Behandlungswirkung eine zuverlässige Kontrolle zu haben, wurden immer gleich viel unbehandelte - dafür mit Kochsalz-Lösung injizierte - Tiere mit bestrahlt. So ergab sich die Anordnung in vier Bestrahlungsserien (Serie IV bis VII), die das Kernstück der Arbeit bilden. (S. Tabelle I). Die Bestrahlungen wurden aus arbeitstechnischen Gründen nicht alle am selben Tage ausgeführt, sondern mußten auf mehrere Male verteilt werden.

Um die Wirkung von LH ohne Bestrahlung zu kennen, wurde bei jedem Bestrahlungstermin gleichzeitig ein unbestrahltes, aber mit LH behandeltes Tier mit in den Versuch genommen.

Dazu kam dann noch als Kontrolltier ein unbestrahltes, mit Kochsalzlösung gespritztes Tier. Die unbestrahlten LH-Tiere wurden in Serie III a, die unbestrahlten Kochsalz-Tiere in Serie II zusammengefaßt. Um für die Kochsalz-Kontrolltiere der Serie II einen Vergleich zu haben, wurden in Serie I Tiere verwendet, die weder bestrahlt noch gespritzt wurden, sondern nur den regelmäßig durchgeführten Untersuchungen unterzogen wurden. Die Aufteilung der einzelnen Versuchsserien ist in Tabelle I aufgeführt.

Die ersten Versuche, die wir durchführten, dienten der Festlegung einer optimal wirkenden LH-Dosierung.

Für die Versuche wurden männliche Albino-Ratten institutseigener Zucht mit einem durchschnittlichen Gewicht von 300 - 320 g verwendet. Die Nahrung der Tiere bestand einige Zeit vor Versuchsbeginn und während der Dauer des Versuches aus den "Latzkuchen" (Fa. Latz, Euskirchen). Gleichzeitig wurden die Ratten in kleineren Käfigen als Gruppen von 3 - 4 Tieren untergebracht. Sämtliche Tiere wurden nach ihrem Tode oder zu Versuchsende seziert. Die Versuchsergebnisse von kranken Tieren wurden nicht berücksichtigt, um die Veränderungen - hervorgerufen durch die einzelnen Versuchsbedingungen - möglichst unverfälscht darstellen zu können.

Durchschnittlich 2 - 3 Wochen vor Versuchsbeginn wurde den Tieren erstmals Blut entnommen. Diese so, also unter normalen Bedingungen, bei allen Tieren ermittelten Werte wurden als Ausgangswerte für die einzelnen Untersuchungsarten zugrunde gelegt. Die Versuchsdauer wurde mit 28 Tagen festgesetzt. Während dieser Zeit wurden die Tiere am 1., 4., 7., 11., 18. und 28. Tag nach Versuchsbeginn bzw. Bestrahlung den früher erwähnten Bestimmungen unterworfen. Das Blut wurde aus den Schwanzvenen der Tiere entnommen. Für die Serumeiweißuntersuchungen wurden jedes Mal durchschnittlich 1,5 - 2,0 ml Blut benötigt, das in mit Paraffin benetzten

TABELLE I

V e r s u c h s a n o r d n u n g

Bemerkungen	Serie	Tierzahl	Bestrahlung	LH-Inj.	Kochsalzinj.	Bemerkungen
Kontroll-Serien	I	8	-	-	-	
	II	8	-	-	o,165 ml/1oog	Bezugsserie
unbestrahlt	III a	8	-	o,165 ml/1oog	-	Testserien
	III b	3	-	o,36o ml/1oog	-	
	III c	3	-	o,625 ml/1oog	-	
bestrahlt	IV	1o	Körperganz-bestrahlung mit 1 2oo R Rö	o,165 ml/1oog	o,165 ml/1oog	
	V	1o			-	
	VI	11	Körperganz-bestrahlung unter Sieb mit 5 3oo R Rö	o,165 ml/1oog	o,165 ml/1oog	Siebserien
	VII	11			-	

Zentrifugengläser abgenommen wurde, um eine Haemolyse zu vermeiden.

Der Gesamteiweißgehalt des Serums wurde nach der Mikro-Kjeldahl-Methode bestimmt. Zwei Bestimmungen wurden jeweils durchgeführt und daraus das arithmetische Mittel gebildet. Die Serumeiweisskörper wurden papierelektrophoretisch aufgetrennt unter Anwendung der Apparatur nach Ch.Wunderly, G.Schneider und F.Hugentobler (1951) (257), sowie der Apparatur der Firma I.C.Eckardt, Stuttgart. Die technischen Daten für die Durchführung der Elektrophorese waren folgende: Serummenge je Streifen: o,o25 ml, Papiersorte: Schwedisches Munktell-Papier Nr. 20/150, Spannung: 130 - 160 Volt, mA-Zahl pro Streifen: 3 - 5 , Laufzeit: 12 - 14 Stunden, Puffer-Lösung: Veronal-Natriumlösung 1,21 %ig, pH 8,6. Die weitere Behandlung der Streifen erfolgte im wesentlichen nach der Methode, die H.D.Cremer und A.Tiselius (1950) (39) beschrieben haben. Zuerst wurden die Streifen getrocknet und dann mit Bromphenolblau, dem sublimat-gesättigtes Methanol in 1 %iger Konzentration beigegeben wurde, gefärbt. Die Entfärbung der eiweißfreien Papierabschnitte erfolgte stufenweise mit Methanol und Äthanol. Die ersten Stufen enthielten noch einen 1 %igen Sublimatzusatz. Nach H.D.Cremer und A.Tiselius sollte zur Elution das Elektropherogramm in gleichmässige 5 mm breite Streifchen zerlegt und daraus einzeln der Farbstoff extrahiert werden. Da sich aber die Fraktionen in der Regel gut trennen liessen, zerschnitt man die Streifen nur entsprechend der Aufteilung des Serumeiweißspektrums, ein Verfahren, wie es F.Turba und A.Enenkel (1950) (232) beschrieben haben.

Als Eluierflüssigkeit wurde eine 5 %ige Sodalösung in einem Gemisch aus gleichen Teilen Aqua dest. und Methanol verwendet. Die kolorimetrische Messung der auf diese Weise extrahierten Serumproteinfraktionen erfolgte bei einer Wellenlänge von 595 nm im Spektralphotometer von Zeiss. Jede elektrophoretische Bestimmung wurde in dieser Art dreifach aus-

geführt und daraus der Mittelwert gebildet. Eine Alpha-3-Globulin-Fraktion ließ sich häufig, aber nicht in allen Fällen abtrennen. Uber die Serumeiweißverhältnisse unbehandelter Versuchstiere, darunter auch von Albinoratten, haben F. Scheiffarth, G. Berg und Mitarbeiter (1952, 1955, 1957) berichtet (25, 2o7, 2o8). Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse konnte deshalb auf diese Fraktion nicht besonders eingegangen werden. Wo sie vorhanden war, wurde sie als zur Alpha-2-Globulin-Fraktion gehörig betrachtet.

Der Haemoglobingehalt wurde mit dem Zeiss-Haemometer festgestellt. Die Bestimmung des Haematokrit-Wertes erfolgte nach Wintrobe. Die Ermittlung der Erythrozyten- und Leukozyten-Zahlen geschah in der Zählkammer nach Thoma. Der Blutausstrich für das Differentialblutbild wurde nach Pappenheim gefärbt.

Für eine statistische Berechnung der Unterschiede in den einzelnen Versuchsserien reichte die Tierzahl nicht aus.. Da sich aus arbeitstechnischen Gründen eine Erhöhung der Tierzahlen verbot, wurde eine statistische Bearbeitung der Ergebnisse unterlassen.

LH- bzw. Kochsalzlösung wurden in eine der Schwanzvenen injiziert. Das verwendete LH entsprach der standardisierten, ungefähr 6 %igen handelsüblichen Lösung von Prohepar, die unverdünnt appliziert wurde. Zuvor wärmte man durch Wasser von Körpertemperatur den Schwanz der Ratten leicht an, damit man die daraufhin stärker gefüllten Venen deutlicher erkennen konnte. Es wurden 1-ml-Glasspritzen und möglichst dünne Kanülen (Nr. 18) verwendet, die man nach jeder Injektion wechselte. Spritzen, Kanülen und Pinzetten wurden vor den Injektionen durch Heißluftsterilisation bei 18o Grad C keimfrei gemacht. Außerdem wurden sterile Tupfer verwendet und die Einstichstelle am Schwanz der Ratten mit Sepso-Tinktur desinfiziert. LH- wie Kochsalzlösung waren beide in Patentfläschchen mit durchstoßbarer Gummikappe steril verwahrt. Zur Einhaltung dieser strengen Asepsis kam man in vollem Umfange

erst im Laufe der Zeit in dem Bestreben, durch die Injektionen möglichst keine Infektionen auszulösen. Die Notwendigkeit dieses Vorgehens zeigte sich vor allem bei den unbestrahlten Tieren, die ja die ganze Versuchsdauer über am Leben blieben und während dieser Zeit täglich gespritzt wurden. In diesen Serien war nämlich zuvor eine Häufung der Fälle zu beobachten, bei denen die Tiere wegen eitriger Lungenprozesse für die Auswertung nicht in Frage kommen konnten. Nachdem die aseptischen Vorkehrungen bei den Injektionen in dem oben beschriebenen Umfang berücksichtigt wurden, war die Zahl der unbrauchbaren Tiere sofort viel geringer. Dies zeigt, daß auch im Tierversuch eine weitgehende Asepsis durchaus erforderlich ist.

Vor den Bestrahlungen wurden die Tiere narkotisiert. Zu diesem Zweck erhielten sie durchschnittlich 1,5 - 2,o ml einer 2-%igen Avertinlösung intraperitoneal injiziert. Die Avertinlösung wurde warm zubereitet und im Wasserbad bei Körpertemperatur gehalten. Die Siebbestrahlung machte eine lange Narkosedauer nötig. Deshalb wurde in Zeitintervallen von 1o Minuten die Bestrahlung kurz unterbrochen und jeweils o,5 ml der Avertinlösung mittels einer intraperitoneal liegenden Kanüle nachgespritzt, die durch einen dünnen Gummischlauch mit der Spritze verbunden war. Trotzdem kam es bisweilen vor, daß die Tiere während der Siebbestrahlung unruhig wurden und sich bewegten. Das machte natürlich die Siebwirkung weitgehend illusorisch; deshalb wurden nur die Versuchsergebnisse solcher Tiere berücksichtigt, die während der ganzen Bestrahlungszeit ihre Lage nicht änderten.

Zur Bestrahlung wurden die Tiere in Käfige aus Plexiglas gelegt; als Unterlage diente eine Bleigummiplatte. Es wurden immer 2 Ratten gleichzeitig bestrahlt, und zwar jeweils ein behandeltes und ein unbehandeltes Tier gemeinsam. Die Bestrahlungen wurden mit einem Stabilipan-Therapiegerät (Siemens) ausgeführt. Die technischen Daten bei der Bestrahlung waren

folgende: 2oo kV, 2o mA, o,5 mm Cu-Filterung, 40 cm FHA, Feldgrösse 4oo cm^2, Dosisleistung des Gerätes: 121 R/Minute frei Luft in 40 cm Abstand. Die verabfolgte mittlere Dosis betrug bei einfacher Körperganzbestrahlung 1200 R; die entsprechende Oberflächendosis lag je nach Tiergröße zwischen 1383 R und 1414 R. Bei Körperganzbestrahlung unter gleichzeitigem Siebschutz wurde unter sonst gleichen Bedingungen solange bestrahlt, daß im Vergleich zur einfachen Körperganzbestrahlung ohne Sieb eine mittlere Dosis von 5300 R zustande gekommen wäre. Unter dem Sieb war die Dosisverteilung im Einzelnen folgende: Hinter den offenen Stellen im Mittel 3170 R (DO) und hinter den abgedeckten Stellen im Mittel 922 R (DA). Die über den ganzen Körper gemittelte Dosis beträgt somit bei Körperganzbestrahlung unter gleichzeitigem Schutz durch ein Sieb mit der Öffnungsgrösse 30 % 1590 R (0,3 mal DO plus 0,7 mal DA). Abb. I zeigt oben den Tiefendosisverlauf für die Bestrahlungen ohne Sieb. Die beiden unteren Kurven machen den Tiefendosisverlauf bei Siebbestrahlung deutlich. Die Festsetzung der genannten Strahlendosen als LD_{100} erfolgte bei einfacher Ganzkörperbestrahlung auf Grund der Arbeit von R.Bauer, S. Piller und G.Schneider (1956) (11). Bei Ganzkörperbestrahlung unter gleichzeitigem Siebschutz richtete sie sich ebenfalls nach Versuchen , die von S.Piller (1960) (178) durchgeführt wurden. Bei der Siebbestrahlung wurde ein 3 mm dikkes planes Bleisieb direkt über die Tierkäfige gelegt; der Abstand von der als Unterlage benutzten Bleigummiplatte maß 6 cm, was der Höhe der verwendeten Plexiglaskäfige entsprach. Die Öffnungsgrösse des Siebs betrug 30 %, der Lochdurchmesser war 2 mm groß. Nur die Öffnungen in der Umgebung des zentralen Strahlenbündels werden vollständig durchstrahlt. Mit zunehmendem Abstand vom Zentralstrahl wird die Abschattung stärker; von den runden Sieböffnungen wird nur noch ein ellipsenförmiger Teilausschnitt durchstrahlt. Das wird einerseits durch die Richtung der Strahlenausbreitung, andererseits durch die Dicke des Siebs sowie seine horizontale Lage

bedingt.(s.Abb.2). Dadurch ist die das Tier tatsächlich treffende mittlere Dosis in den Randbezirken maximal um 32,6 % geringer als im Siebzentrum. Auf diese Problematik wurde in der Arbeit von R.Bauer, G.Breitling und K.Peters (1959) (9), genauer eingegangen. Alle technischen Angaben für die Bestrahlungen erfolgten nach Angaben von Herrn Prof.Dr.G.Breitling.

Bei den Kontrollserien wurde jeweils der durchschnittliche Ausgangswert als Norm, d.h. mit 100 % angesetzt. Die Durchschnittswerte der verschiedenen Stichtage (1., 4., 7., 11., 18. und 28. Tag nach Versuchsbeginn) wurden auf diesen Wert bezogen. Die Werte der mit Kochsalz injizierten Kontrolltiere wurden als Norm für alle Versuchsserien verwendet; und damit ergab der Kurvenverlauf der Serie II für Serie III - VII die Abszissenbezugswerte. Dazu wurden die wie bei den beiden Kontrollserien berechneten Prozentwerte nochmals für den jeweils entsprechenden Wert der Kochsalzkontrollserie (Serie II) prozentual berechnet und so aufgezeichnet.

Diese Art der Darstellung erfolgte, um ein möglichst reines Bild der Veränderungen zu erhalten, wie sie sich bei den verschiedenen Versuchsserien (Serie III - VII) einstellten.

Bei den bestrahlten Serien (Serie IV - VII) wurden, um zu einem genauen Bild der Veränderungen zu kommen, die Tiere entsprechend ihrer Überlebenszeit in drei Gruppen eingeteilt:

a) als in der perakuten Phase des Strahlensyndroms verstorben wurden alle Tiere betrachtet, die vor der Blutabnahme am 4.Tag nach Versuchsbeginn gestorben waren oder an diesem Tag getötet werden mußten, um noch Blut gewinnen zu können.
   Kurvenverlauf: ---

b) als in der akuten Phase des Strahlensyndroms verstorben galten alle die Tiere, die die Blutabnahme am 4. Tag überstanden, aber während der weiteren Versuchsdauer noch starben.
   Kurvenverlauf: -.-.-.

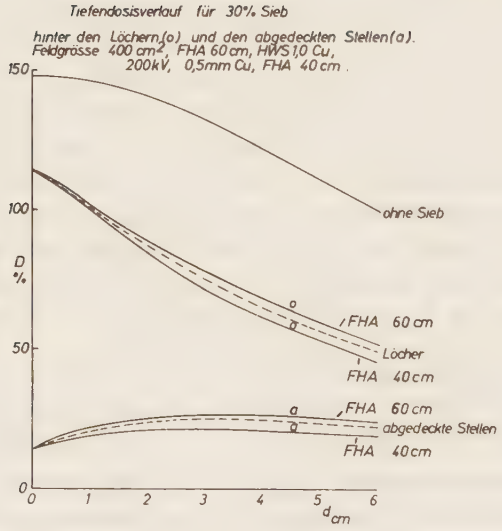


Abb. 1:

Tiefendosisverlauf für die Bestrahlungen mit bzw. ohne Sieb.

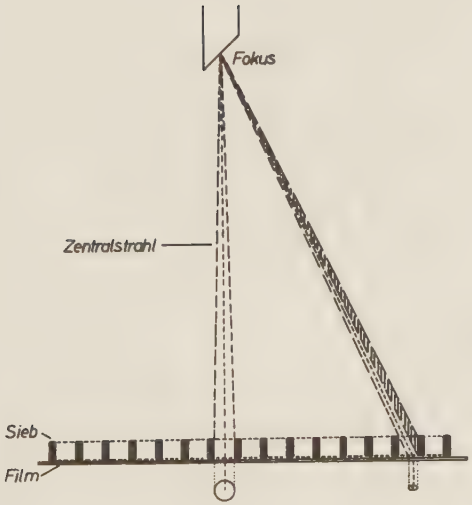
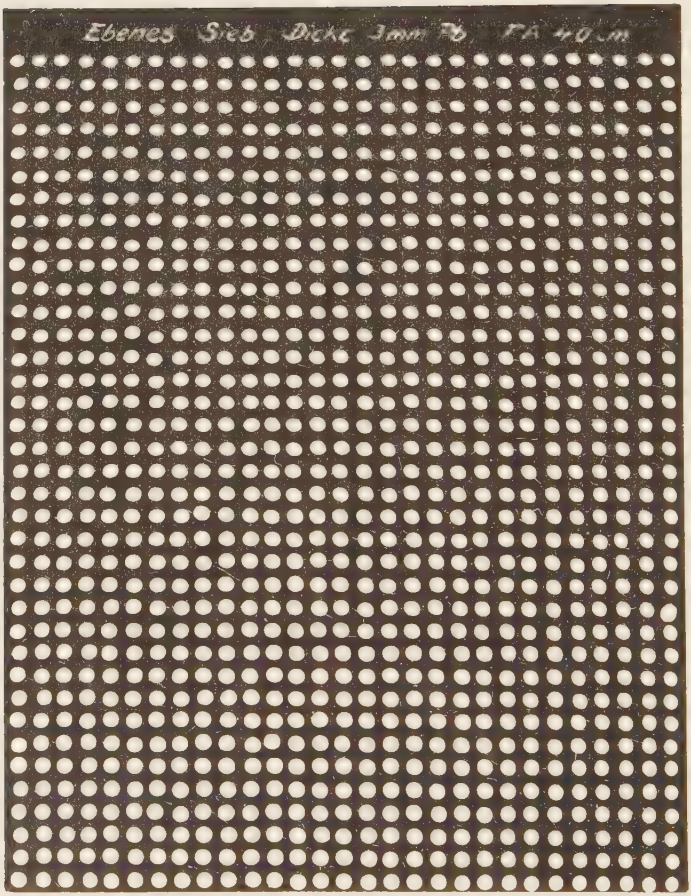


Abb. 2 a: Schematische Darstellung des Strahlenganges für das Siebzentrum und für seine Randgebiete

Siebrand



Siebmitte

Abb. 2 b: Ausschnitt einer Aufnahme des verwendeten Bleisiebes zum Vergleich der zentralen mit den peripheren Siebbezirken.

c) als überlebend wurden die Tiere angesehen, die den 28. Tag und damit das Ende der Versuchsdauer erlebten und anschließend getötet wurden.
Kurvenverlauf: _____

Ch. Prosser und Mitarbeiter (1947) (18o) hat eine zeitliche Aufteilung der klinischen Wirkungen und der verschiedenen Todesarten bei ganz bestrahlten Versuchstieren genau vorgenommen. Initiale, durch Schockwirkung bedingte Todesfalle kamen bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Dosen nicht vor. Der Tod in der perakuten Phase dürfte dem entsprechen, was Ch. Prosser und Mitarbeiter (1947) (18o) als "early deaths at high doses in dogs und rats" beschreibt und auf den Zeitraum zwischen dem vierten und sechsten Tag begrenzt.

Bei der Veranschaulichung der relativen Organgewichte wurden wiederum die durchschnittlichen Werte der Kochsalz-Kontrolltiere (Serie II) als Norm angesehen und die Werte aller anderen Serien - diesmal auch die der Serie I - danach prozentual berechnet.

Da die absoluten Granulozyten - und Lymphozytenwerte nach der sonst üblichen Methode berechnet und aufgezeichnet wurden, konnte bei der zusätzlichen Darstellung des Differentialblutbildes auf eine Bezugsbasis verzichtet werden, so daß für jede Serie gleichartig die Durchschnittswerte jedes Stichtages eingetragen wurden.

Insgesamt wurden die Befunde von 72 Ratten verwendet (s.Tabelle 2); dazu wurden unter anderem 318 verschiedene Serumeiweißbilder und korpuskuläre Blutbilder ausgewertet sowie 318 verschiedene Gesamteiweißwerte bestimmt.

In Anlehnung an die Arbeit von K.W. Peters (196o) (177) wurde außerdem noch die Überlebenszeit der bestrahlten Tiere veranschaulicht. (S. Abb.3).

TABELLE II

Zahl der noch lebenden Tiere zum Zeitpunkt der Blutabnahme

Serie	Tierzahl zu Versuchsbeginn	Tage der Blutabnahmen nach Bestrahlung: 1.	4.	7.	11.	18.	28.
I Kontrollen	8	8	8	8	8	8	8
II NaCl-Kontr.	8	8	8	8	8	8	8
IIIa o,16 ml LH	8	8	8	8	8	8	8
IIIb o,36 ml LH	3	3	3	3	3	3	-
IIIc o,62 ml LH	3	3	3	3	3	3	-
IVa 1 2oo R + NaCl	7	7	6	-	-	-	-
IVb 1 2oo R + NaCl	3	3	3	1	1	-	-
Va 1 2oo R + LH	9	9	3	-	-	-	-
Vc 1 2oo R + LH	1	1	1	1	1	1	1
VI 5 3oo R(Sieb) + NaCl	11	11	6	-	-	-	-
VIIa 5 3oo R(Sieb) + LH	8	8	-	-	-	-	-
VIIb 5 3oo R(Sieb) + LH	3	3	3	1	1	-	-
Gesamt	72	72	52	33	33	31	25

IV - VII:

a) i.d.perakuten Phase gestorbene Tiere

b) i.d. akuten Phase gestorbene Tiere

c) überlebende Tiere

Besprechung der Versuchsergebnisse

I. Allgemeine Symptome, Überlebenszeit, Tierzahlen.
(s.Abb. 3, sowie Tabelle 2)

1. Veränderungen bei den Kontrollserien (Serie I und II).

Alle Kontrolltiere, sowohl die mit Kochsalzlösungen gespritzten als auch die ungespritzten Tiere zeigten in ihrem Allgemeinbefinden keinerlei Besonderheiten. Untersucht wurden in jeder Serie 8 Tiere.

2. Veränderungen nach Behandlung mit verschieden hohen Dosen von LH. (Serie III a - c)
Die mit o,36o ml/1oo g und o,625 ml/1oo g behandelten Tiere zeigten immer kurz nach den Injektionen deutlich braun gefärbten Urin. Bei der Sektion dieser Tiere fand sich eine dunkelbraune Verfärbung der Nieren. Diese Befunde waren bei der hohen LH-Dosis am deutlichsten, gut erkennbar aber auch noch bei der mittleren Dosis. Die Tiere, die mit o,165 ml/1oo g Körpergewicht - der eigentlichen Versuchsdosis - behandelt wurden, zeigten nur anfänglich und nur in einem Teil der Fälle eine leichte Bräunung des Urins. Die Nieren waren in den meisten Fällen jedoch leicht braun verfärbt. Im übrigen war der Allgemeinzustand der unbestrahlten, mit LH behandelten Ratten nicht beeinträchtigt. Mit der Versuchsdosis von LH wurden ohne Bestrahlung 8 Tiere behandelt; die mittlere bzw. hohe LH-Dosis erhielten jeweils 3 unbestrahlte Testtiere.

3. Veränderungen nach einfacher Ganzkörperbestrahlung mit und ohne Behandlung (Serie IV und V).

Bei den bestrahlten Tieren ließ schon der stark beeinträchtigte Allgemeinzustand auf tiefgreifende Veränderungen der verschiedensten Art schließen. Unmittelbar nach Bestrahlung, nämlich am 1. bzw. 2. Tag, zeigten die Tiere nur eine gewisse Mattigkeit und Inappetenz. Am 3. Tag setzten dann die schweren allgemeinen Symptome ein,

die schon äußerlich auffielen. Bei allen Tieren trat starker, wässrig gallertiger Durchfall auf; das Fell wurde struppig. Ein Turgorverlust des Unterhautfettgewebes und geringer bis mäßig starker Haarausfall wurde beobachtet. Die Schnauzen der Tiere waren meist stark gerötet oder sogar wund. In einzelnen Fällen traten spontane Schleimhautblutungen an Nase, Mund und Konjunktiven auf. Ein Tier zeigte auch, allerdings zu einem etwas späteren Zeitpunkt, nämlich um den 8. Tag, deutliche Teerstühle. Der Verfall der Versuchstiere verstärkte sich entweder rasch bis zu ihrem Tode in der perakuten Phase, oder die Allgemeinerscheinungen klangen bei den spät in der akuten Phase verstorbenen Tieren bzw. bei dem überlebenden Tier um den 8. - 1o. Tag wieder weitgehend ab. Eine Ausnahme davon stellte die Anaemie der Tiere dar, die erst um den 11. Tag nach der Bestrahlung ihren Höhepunkt erreichte und deren Verlauf auch äußerlich leicht an der zunehmenden Blässe der Akren sowie der sonst dunkelroten Augen abzulesen war.

Die Blutabnahme am 4. Tag gestaltete sich unter den schweren perakuten Allgemeinerscheinungen, die um diese Zeit ihren Höhepunkt hatten, immer als besonders schwierig. Das Blut war in den meisten Fällen stark eingedickt und gerann sehr rasch, was vor allem in den Capillar-Pipetten vorkam, wie sie zur Bestimmung von Haemoglobin- und Haematokritwerten, sowie von Erythrozyten- und Leukozytenzahlen verwendet werden.

In der Gruppe der ohne Sieb bestrahlten Tiere zeigen sich für die Überlebenszeit zwischen der Kochsalz- und der LH-Serie praktisch keinerlei Unterschiede. Von den insgesamt 2o Tieren - je 1o mit Kochsalz- bzw. LH-Injektionen - überlebten den 4. Tag und damit die perakute Phase nur insgesamt 4 Tiere; das sind 2o %. 3 Tiere davon gehörten der

Kochsalz-Serie an; sie starben alle wenige Tage darauf in der akuten Phase. 1 Tier der LH-Serie überlebte die ganze Versuchsdauer.

Durch das rasche Absterben und die besonders großen Schwierigkeiten bei der Blutabnahme am 4. Tag kommen für die Bestimmung der einzelnen Untersuchungsergebnisse oft verschieden viel Tiere in Frage, was aus der graphischen Darstellung nicht hervorgeht. Für die Werte der perakuten Phase der Kochsalz-Serie standen so für die Elektrophorese am 4. Tag 6 Tiere, für das Gesamteiweiß und das Haemoglobin dagegen nur noch 2 Tiere und für die Erythrozyten- und Leukozytenzahlen sogar nur noch 1 Tier zur Verfügung. Zu beachten ist ferner,daß die Werte für den 7. und 11. Tag der akuten Phase nur noch von 1 Tier stammen. Bei der LH-Serie betrug die Tierzahl für den 4. Tag der perakuten Phase bei den Elektrophoresewerten nur noch 3. Die anderen Bestimmungen konnten nicht mehr durchgeführt werden. Die zweite Kurve in dieser Serie stammt von den Werten des überlebenden "LH-Tieres".

4. Veränderungen nach Körperganzbestrahlungen unter Sieb mit und ohne Behandlung. (Serie VI und VII)

Der Allgemeinzustand der unter Sieb bestrahlten Tiere war dem der sieblos bestrahlten vollkommen gleich. Auch für die anderen oben beschriebenen Kriterien zeigte sich unter Siebbestrahlung das gleiche Bild. In der Kochsalzserie überlebte kein Tier die perakute Phase; bei der LH-Serie überlebten 3 Tiere den 4. Tag. 2 davon starben schon zu Beginn der akuten Phase, während 1 Tier 12 Tage lang lebte.

Für die Werte des 4. Tages standen bei der Kochsalzserie für die Elektrophorese 6 Tiere, für das Gesamteiweiß nur noch 3 Tiere und für alle Bestimmungen des korpuskulären Blutbildes wiederum nur noch 1 einziges Tier zur Verfügung. Bei der LH-Serie konnte für die perakute Phase am 4. Tag überhaupt keine Bestimmung mehr ausgeführt werden. Zu be-

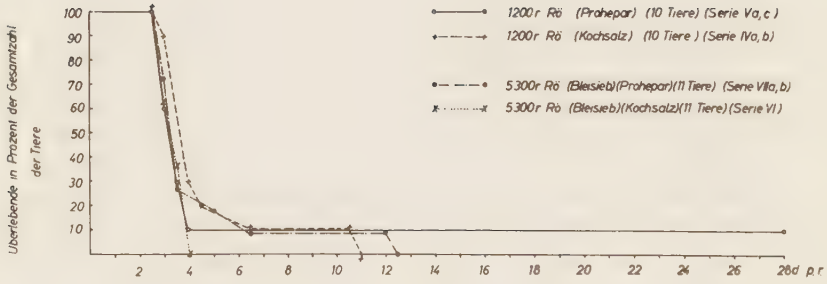


Abb. 3:
Darstellung der Überlebenszeit der bestrahlten Versuchstiere (Serie IV - VII)

achten ist fernerhin wiederum, daß die Werte vom 7. und 11. Tag der akuten Phase nur noch von 1 Tier stammen.

II. Serumeiweißbild. (S. Abb. 4)

1. Veränderungen bei den Kontrollserien. (Serie I und II)

Die Gesamteiweißwerte der beiden Kontrollserien zeigen keinen wesentlichen Unterschied. Die Werte der Serie I sind am 7. und 11. Tag um 11 % bzw. 13 % uncharakteristisch erhöht. Die mit Kochsalzlösung intravenös gespritzten Kontrolltiere (Serie II) zeigten während der ganzen Versuchsdauer praktisch keine Abweichung vom Ausgangswert.

Die Werte der einzelnen Fraktionen des Serumeiweißspektrums verhalten sich bei den beiden Kontrollserien im Fall der Albumine, der Alpha-1-Globuline und der Beta-Globuline völlig gleich. Die Ausgangswerte werden hier praktisch beibehalten. In der Alpha-2-Globulin-Fraktion zeigen die ungespritzten Tiere der Serie I eine mäßige Erhöhung der Werte, die am 7. Tag mit 25 % am stärksten ausgeprägt ist. Die Werte der Serie II sind in dieser Fraktion nahezu über die ganze Versuchsdauer hin leicht gesenkt. Jeweils gerade umgekehrt ist das Bild bei den Gamma-Globulinen. Die Kontrollserie I zeigt leicht erniedrigte Werte, während die mit Kochsalzlösung injizierten Kontrolltiere eine leichte, am 4. und 18. Tag mit 16 % bzw. 2o % eine mäßig starke Gamma-Globulin-Zunahme zeigen.

2. Veränderungen nach Behandlung mit verschieden hohen Dosen von LH (Serie III a - c)

Für die unbestrahlten, mit LH behandelten Serien zeigt die Kurve der Gesamteiweißwerte keine gleichmäßige Tendenz. Bei hoher LH-Dosierung ist über die ganze Versuchsdauer eine Abnahme zu beobachten, die mit 25 % am 7. und 18. Tag am stärksten ist. Bei mittlerer Dosierung sind die Werte bis zum 11. Tag erhöht und zwar am 4. und 7. Tag um

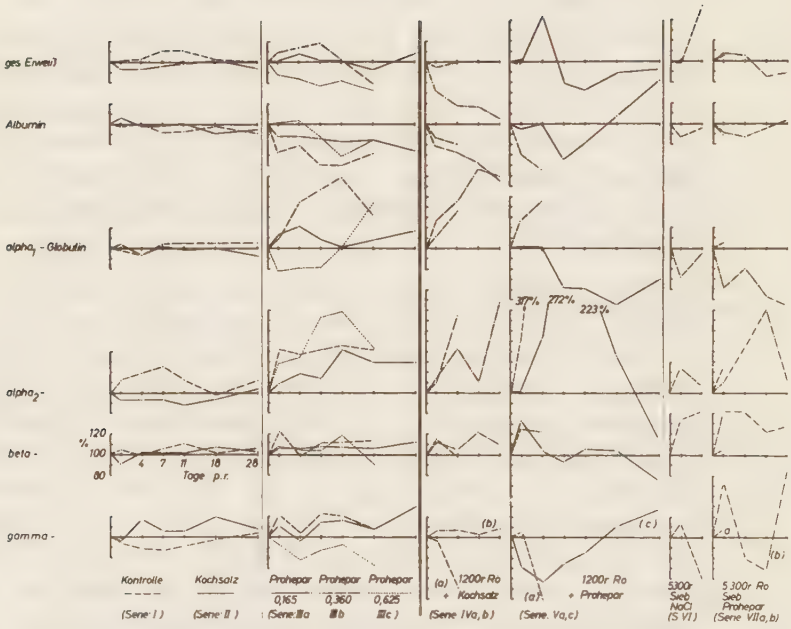


Abb. 4 :

Darstellung der Serumeiweißbilder aller Serien

ca. 15 % bzw. ca. 2o %. Am Ende des Versuchs ist dann auch hier eine Abnahme um 2o % festzustellen. Die Tiere, die die niedrigste Dosis erhielten, zeigen gleichbleibende Werte während der ganzen Versuchsdauer.

Bei den Serumeiweißkörpern tritt nach LH-Applikation eine deutliche Verschiebung des Albumin-Globulin- Gleichgewichtes in Richtung der Globuline auf. Diese Veränderungen zeigen in ihrer Stärke zum Teil eine deutliche Abhängigkeit von der verabreichten LH-Dosis. Der Abfall der Albuminwerte beträgt bei mittlerer und hoher Dosierung maximal ca. 3o %; aber auch bei den niedrigen LH-Gaben beläuft sich die Verminderung am Versuchsende immerhin auf 25 %.

Die Berücksichtigung des Gesamteiweißwertes ist für die Beurteilung im Serumeiweißbild unerläßlich. Nur so kann man entscheiden, ob eine Ab- bzw. Zunahme absoluten oder nur relativen Charakter trägt. Eine große Orientierung darüber gestattet der Vergleich der Kurvenverläufe des Gesamteiweißes mit denjenigen der einzelnen Serumeiweißfraktionen. Eine feinere Unterscheidung ist zweifellos möglich durch die Errechnung und Darstellung der absoluten Gramm-%-Werte der einzelnen Serumeiweißfraktionen. Tritt aber eine Änderung des Gesamtblutvolumens auf, so werden auch die absoluten Gramm-%-Werte für eine Unterscheidung illusorisch, worauf H. Odenthal (1958) (171) hinweist. Da aber ionisierende Strahlen eine solche Änderung in Form einer starken Bluteindickung bewirken, die vor allem am 4. Tag nach Bestrahlung deutlich ausgeprägt ist, wurde auf eine Berechnung der absoluten Gramm-%-Werte verzichtet.

Wendet man als grobe Orientierungsmethode den oben beschriebenen Kurvenvergleich auf die Betrachtung der 3 mit LH behandelten Serien an, so hat die Abnahme der Albumine überall absoluten Charakter. Ebenso sind auch die Zunahmen der Globulinfraktionen absolut. Eine eventuelle zusätzliche relative Vermehrung oder Verminderung würde in beiden Fällen nur unwesentlich erscheinen.

Die Alpha-1-Globuline erhöhen sich unter hoher LH-Dosierung nach anfänglichem Abfall bis zum Versuchsende um 4o %. Die Werte für die mittlere Dosierung sind über die ganze Versuchsdauer erhöht, und zwar maximal um 7o % am 11. Tag. Die Tiere mit der niedrigen LH-Menge zeigen nur eine leichte Erhöhung.

Besonders instruktiv gibt die Alpha-2-Globulin-Fraktion die Veränderungen nach intravenösen LH-Gaben wieder. Hier besteht nämlich eine deutliche Abstufung entsprechend der gespritzten Dosis: allmählicher Anstieg, der mit 4o % am 11. Tag seinen Höhepunkt erreicht bei niedriger Dosierung, Erhöhung um 4o % gleich nach Beginn des Versuches bis zu dessen Ende bei mittlerer Dosierung und Steigerung um 7o % bzw. 8o % am 7. und 11. Tag bei hoher LH-Dosierung. Es sei allerdings eingefügt, daß die Trennung der Alpha-Globuline nicht immer ganz leicht durchzuführen ist und daß es deshalb schwer ist, die Werte für die Alpha-1- bzw. Alpha-2-Globulin-Fraktion in der Serie mit hoher LH-Dosierung anzuwenden. Denn hier ist einmal die Tierzahl klein; und außerdem bestehen bis zum 7. Tag starke Unterschiede zwischen den genannten Fraktionen.

Die Erhöhung bei den Beta-Globulinen ist in allen Dosierungsgruppen leicht ausgeprägt.

Bei den Gamma-Globulinen zeigt sich im Gegensatz zu dem sonstigen Verhalten eine uneinheitliche Reaktion: bei niedrigen und mittelhohen LH-Mengen ist der Kurvenverlauf mäßig erhöht. Die hohen LH-Gaben führen dagegen zu einer geringen Erniedrigung der Werte.

3. Veränderungen nach Körperganzbestrahlung mit und ohne Behandlung durch LH. (Serie IV und V)

In diesen Serien zeigt der Verlauf der Gesamt-Eiweißwerte wenig gemeinsame Linien. Alle perakut verstorbenen Tiere, ob behandelt oder unbehandelt, weisen praktisch normale Werte auf. Bei den akut gestorbenen "Kochsalztieren" ist von Ver-

suchsbeginn an eine sich verstärkende Abnahme zu verzeichnen, die bis zum 11. Tag auf Werte um 45 % vom Ausgangswert führt. Das überlebende LH-Tier zeigt am 4. Tag eine 4o %ige Zunahme, die als Zeichen der Bluteindickung gewertet werden kann. Danach fallen die Werte mäßig stark unter den Ausgangswert ab, um sich gegen das Versuchsende wieder einigermaßen zu normalisieren. Bei den ohne Sieb bestrahlten Tieren machen sich die Veränderungen im Serum-Eiweißbild besonders stark bemerkbar.

Die Albumine der perakut verstorbenen Tiere zeigen bei der mit LH behandelten Serie einen deutlich stärkeren Abfall als bei den entsprechenden "Kochsalztieren". In beiden Serien nehmen - der gleichbleibenden Gesamteiweißwerte wegen - die Albumine absolut ab und die Globuline in der gleichen Art zu. Die Albuminwerte der in der akuten Phase gestorbenen unbehandelten Tiere sind bis zum 11. Tag auf 45 % des Ausgangswertes erniedrigt. Das entsprechende Gesamteiweißbild weist damit eine besonders deutliche Ähnlichkeit auf. Diese Übereinstimmung beruht auf dem großen Anteil der Albumine im Gesamteiweißbild des Serums und ist eine nicht selten zu beobachtende Parallele. Die Albuminabnahme ist im Falle der akut gestorbenen "Kochsalztiere" sicherlich absolut. Im Gegensatz dürfte die Globulinzunahme in diesem speziellen Fall vielleicht nur relativ sein. Die Albuminwerte des überlebenden LH-Tieres zeigen am 7. und 11. Tag eine deutliche Abnahme, die am Versuchsende in eine Zunahme übergeht. Eine grobe Ähnlichkeit zwischen den Albumin- und Gesamteiweißwerten besteht auch hier.

Die Alpha-1-Globuline der perakut gestorbenen Tiere zeigen eine gleichmäßige Tendenz. Am 4. Tag sind die Werte der Kochsalzserie um 35 % erhöht, während die "LH-Tiere" eine 45 %ige Zunahme aufweisen. Bei den akut gestorbenen "Kochsalztieren" sind die Werte maximal am 7. Tag um 75 % gesteigert. Das überlebende "LH-Tier" zeigt im Gegensatz dazu erniedrigte Werte. Da es sich aber nur um e i n Tier handelt, sind hier

den Folgen, die sich aus der schon oben angeführten schwierigen Trennung von Alpha-1- und Alpha-2-Globulinen ergeben, besondere Beachtungen zu schenken.

Die Vermehrung der Alpha-2-Globuline ist bei der LH-Serie überall sehr viel stärker als bei den "Kochsalztieren" ausgebildet. Bei den perakut verstorbenen Tieren steht am 4. Tag einer Erhöhung um 75 %, wie sie die Kochsalzserie zeigt, bei den "LH-Tieren" eine solche um 22o % gegenüber. Einen "signifikanten" Unterschied zeigen auch die Maximalwerte der Tiere, die die perakute Phase überlebten. Einer 4o %igen Steigerung am 4. Tag im Falle der akut gestorbenen "Kochsalz-Tiere" entspricht eine solche um 17o % am 7. Tag bei dem überlebenden "LH-Tier".

Bei den Beta-Globulinen ist gleich zu Beginn, am 1. Tag nach der Bestrahlung, eine leichte bis mäßig starke Erhöhung zu beobachten, die schon am 4. Tag wieder zurückgeht. Bei den LH-Serien ist diese Zunahme um 1o % stärker ausgebildet als bei den "Kochsalztieren". Das spät in der akuten Phase gestorbene Tier der Kochsalzserie zeigt am 7. und 11. Tag nochmals erhöhte Werte, während beim überlebenden "LH-Tier" praktisch kein 2. Anstieg der Beta-Globuline mehr erfolgt. Am Versuchsende ist hier sogar eine 25 %ige Abnahme festzustellen.

Die Gamma-Globuline sind die einzige Globulin-Fraktion, die nach Bestrahlung abnimmt. Besonders deutlich zeigen das die Tiere, bei denen der Tod in der perakuten Phase eintrat. Die Werte sind am 4. Tag bei der Kochsalzserie auf die Hälfte, bei den "LH-Tieren" sogar noch etwas mehr abgefallen. Der Kurvenverlauf des überlebenden Tieres zeigt am 4. Tag mit einer Abnahme auf 55 % des Ausgangswertes den tiefsten Punkt. Danach tritt eine Zunahme ein, die am 18. und 28. Tag sogar zu einer 1o bzw. 25 %igen Steigerung über den Ausgangswert führt. Die Kurve der akut gestorbenen "Kochsalztiere" zeigt keine Senkung ihrer Werte und darf als ziemlich uncharakteristisch anzusehen sein.

4. Veränderungen nach Körperganzbestrahlung unter Sieb mit und ohne Behandlung. (Serie VI und VII)

Wie bei den vorausgegangenen Versuchsserien ist auch nach Siebbestrahlung bei den Gesamteiweißwerten keine gemeinsame Tendenz feststellbar. Der Wert für die Kochsalzserie zeigt am 4. Tag eine deutliche Erhöhung um 5o %, die wie im Falle des überlebenden "LH-Tieres" unter den sieblos bestrahlten Tieren auf Bluteindickung zurückzuführen sein dürfte. Die Werte der LH-Serie zeigen nichts Auffallendes. Bei dem spät in der akuten Phase gestorbenen "LH-Tier" ist am 7. und 11. Tag eine leichte Abnahme seiner Werte festzustellen. Sie ist bedeutend schwächer ausgebildet als der Abfall, der bei den ohne Sieb bestrahlten Tieren zum gleichen Zeitpunkt auftritt. Die Beobachtung, daß gleiche Veränderungen bei den Serien, die unter Sieb bestrahlt wurden, weniger stark ausgeprägt sind, bestätigt sich vor allem auch an dem Verhalten der verschiedenen Serumeiweißfraktionen. Die Abnahme der Albumine ist sowohl bei der Kochsalz- als auch bei der LH-Serie nur leichten Grades und nirgends größer als 15 %. Die Frage, ob die Albuminverringerung absoluten Charakter trägt, ist damit sehr viel schwieriger zu entscheiden als bei der viel deutlicheren Albuminabnahme nach einfacher Ganzkörperbestrahlung. Trotzdem dürfte auch nach Siebbestrahlung - allerdings in viel geringerem Maße - eine absolute Verringerung der Albumine und eine absolute Zunahme der Globuline vorliegen.

Die Alpha-1-Globuline zeigen nach Siebbestrahlung eine Abnahme, die besonders bei den in der akuten Phase gestorbenen "LH-Tieren" deutlich wird. Eine gleiche Tendenz unter den ohne Sieb bestrahlten Tieren wird nur bei den Werten des überlebenden "LH-Tieres" deutlich. Aber auch im Falle der Alpha-1-Globuline bei den unter Sieb bestrahlten Tieren ist, wie schon oben, auf die enge Verwandtschaft beider Alpha-Globulin-Fraktionen und der sich daraus ergebenden Trennungsschwierigkeiten hinzuweisen.

Die Alpha-2-Globuline zeigen auch unter Siebbestrahlung eine starke Vermehrung, die allerdings lange nicht die Ausmaße an-

nimmt wie ohne Siebschutz. Die perakut verstorbenen "LH-Tiere" sowie die "Kochsalztiere", unter denen ja bei der Siebbestrahlung keines die perakute Phase überlebte, zeigen am 1. Tag beide eine Erhöhung um 25 %. Am 4. Tag sind die Werte der "Kochsalztiere" aber schon wieder fast normalisiert. Die durch LH zusätzlich verursachte Zunahme der Alpha-2-Globulin-Fraktion zeigen die Werte der akut gestorbenen Tiere. Hier beträgt am 4. Tag die Erhöhung 45 % und hat am 7. Tag mit 80 % ihren Gipfelpunkt erreicht; denn der 11. Tag scheint mit einem nur noch gering erhöhten Wert eine Normalisierung anzuzeigen. Wie bei Ganzkörperbestrahlung ohne Sieb zeigen die Beta-Globuline schon gleich am 1. Tag nach Bestrahlung einen deutlichen Anstieg, der im Gegensatz zu den Veränderungen der anderen Serumeiweißfraktionen bei den "Siebtieren" stärker und anhaltender ausgebildet zu sein scheint. Die Werte der Kochsalzserie sind am 1. Tag um 35 %, am 4. Tag um 4o % erhöht. Die perakut verstorbenen "LH-Tiere" zeigen am 1. Tag allerdings praktisch noch keinen Anstieg. Dagegen weisen die akut verstorbenen Tiere der LH-Serie ebenfalls schon am 1. Tag eine 4o %ige Beta-Globulin-Zunahme auf, die am 4. Tag bestehen bleibt und erst am 7. Tag und 11. Tag wieder um 15 % abnimmt.

Eine leichte anfängliche Erhöhung zeigen unter Siebbestrahlung auch die Gamma-Globuline. Bei den in der akuten Phase gestorbenen Tieren ist sie mit 5o % unwahrscheinlich hoch. Wie bei den einfach bestrahlten Tieren ist dann dagegen am 4. Tag überall ein starker Abfall festzustellen. Bei der Kochsalzserie beträgt die Erniedrigung 4o %, bei den akut gestorbenen "LH-Tieren" 2o %. Bei dieser Serie fällt der Wert am 7. Tag für das am längsten lebende siebbestrahlte "LH-Tier" nochmals um 1o %. Der 11. Tag bringt dann mit einem erneuten Anstieg bis auf 6o % über den Ausgangswert hinaus eine sprunghafte Wandlung. Das überlebende Tier der ohne Sieb bestrahlten LH-Serie zeigt zwar ebenfalls einen Wiederanstieg seiner Gamma-Globulin-Werte, der allerdings allmählicher erfolgt.

III. Das rote Blutbild. Körpergewicht und relative Organgewichte (Abb. 5)

1. Veränderungen bei den Kontrollserien. (Serie I und II)

Haemoglobingehalt, Haematokritwert und Erythrozytenzahl stehen in großem Maße in wechselseitiger Beziehung und zeigen so meistens eine übereinstimmende Tendenz, die von Fall zu Fall natürlich quantitativ verschieden stark ausgeprägt sein kann. Das Haemoglobin zeigt bei beiden Kontrollserien eine leichte Erniedrigung. Die Abnahme beträgt in beiden Fällen maximal ca. 15 %. Dieser Wert liegt bei den ungespritzten Kontrolltieren am 11. Tag, während ihn die mit Kochsalzlösung injizierten Tiere schon am 7. Tag zeigen. Die Haematokritwerte verhalten sich praktisch gleich. Die Erythrozytenzahl der ungespritzten Kontrollserie zeigt eine Verringerung, die ungefähr der Abnahme der Haemoglobin- bzw. Haematokritwerte entspricht. Bei den Kochsalzkontrollen zeigen dagegen die Erythrozyten einen uncharakteristischen Befund - ihre Zahlen bleiben fast über die ganze Versuchsdauer unverändert.

Das Körpergewicht blieb in beiden Serien während der ganzen Versuchsdauer praktisch gleich. Ebenso wiesen auch die relativen Organgewichte der beiden Kontrollserien keine Unterschiede auf.

2. Veränderungen nach Behandlung mit verschieden hohen Dosen von LH. (Serie III a - c)

Intravenöse Gaben von LH in den von uns verabreichten Mengen senken den Haemoglobingehalt. In gewisser Weise scheint die Höhe der LH-Dosis die Größe der Abnahme zu bestimmen. Bei hoher und mittlerer LH-Dosierung sinkt der Haemoglobingehalt bis zum 11. Tag um 3o % bzw. 25 % deutlich ab. Am 18. Tag zeigt sich noch keine wesentliche Änderung. Nach Verabreichung der kleinen LH-Menge ist nur eine unbedeutende Senkung des Haemoglobins zu beobachten.

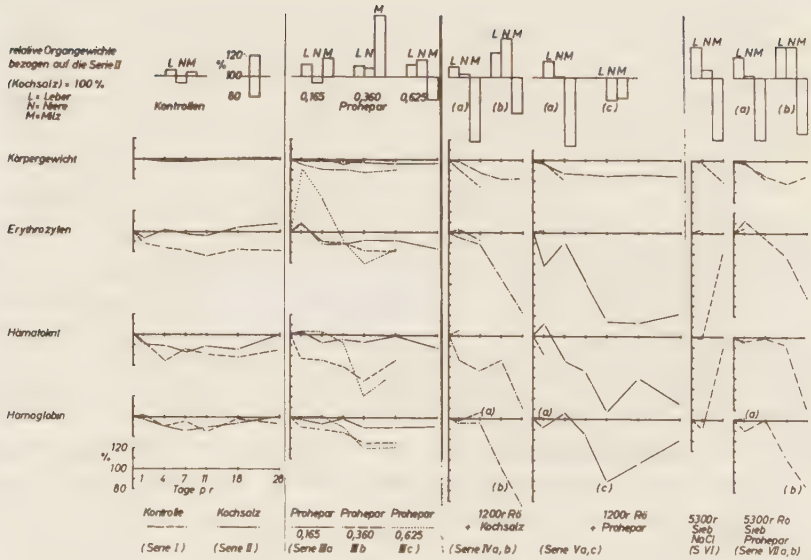


Abb. 5:

Darstellung des roten Blutbildes, der Körpergewichte und der relativen Organgewichte aller Serien.

Die Haematokritwerte der "LH-Tiere" mit hoher und mittlerer Dosierung zeigen die gleiche Tendenz wie der Haemoglobingehalt; nur sind sie quantitativ noch stärker gesenkt. Der 11. Tag weist bei beiden Serien deutlich die niedrigsten Werte auf. Die Serie mit den niedrigen LH-Gaben zeigt auch in ihren Haematokritwerten eine kaum merkliche Abnahme.

Die Erythrozytenzahlen weisen in allen drei Serien große Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Haemoglobinwerte auf. Eine vorübergehende Zunahme gleich nach Versuchsbeginn ist vor allem nach der ersten hochdosierten LH-Gabe deutlich ausgeprägt.

Das Körpergewicht blieb bei den Gruppen mit niedriger und mittlerer LH-Dosierung gleich; bei der Gruppe mit hoher Dosierung fiel es am 4. Tag nach Versuchsbeginn um 1o % ab, ohne sich noch einmal zu normalisieren. Das relative Lebergewicht zeigt sowohl bei niedriger als auch bei mittlerer Dosierung eine leichte Erhöhung um 1o %. Ebenso ist das relative Milzgewicht bei diesen beiden Serien erhöht; bei mittlerer Dosierung steigt es sogar ganz deutlich. Dagegen zeigt sich bei hoher LH-Dosierung eine Abnahme des relativen Milzgewichtes um 2o %. Bei der Beurteilung der relativen Organgewichte ist die Beachtung des Gesamtkörpergewichts unerläßlich, da ja eine deutliche Abweichung desselben von der Norm den Quotienten Organgewicht : Körpergewicht mit beeinflußt.

3. Veränderungen nach einfacher Körperganzbestrahlung mit und ohne Behandlung. (Serie IV und V)

Veränderungen bestimmter Art lassen sich im roten Blutbild der nach Bestrahlung perakut gestorbenen Tiere nicht feststellen. Ihre Werte bleiben entweder gleich oder verhalten sich mehr oder weniger uncharakteristisch. Das ist nicht verwunderlich; denn einmal zeigen sich im peripheren Blut die strahlenbedingten Veränderungen an diesem

System erst später (15, 1o1), und zum anderen führt auch die Verabfolgung der niedrigen LH-Dosis zu keiner sofort deutlich werdenden Wirkung, wie aus den Befunden der behandelten unbestrahlten Tiere ersichtlich wird. Es ist denkbar, daß die sich später geltend machenden Einflüsse noch verstärkt werden durch die gleichzeitig besonders in Erscheinung tretende und durch die bloßen Blutentnahmen bedingte Anaemie.

Das spät in der akuten Phase gestorbene "Kochsalztier" zeigt am 7. Tag einen Haemoglobingehalt, der nur noch 53 % des Ausgangswertes entspricht und am 11. Tag sogar einem solchen von nur noch 16 %. Die Erythrozytenzahlen verhalten sich ebenso. Im gewissen Gegensatz dazu fällt das Haematokrit schon von Versuchsbeginn an deutlich ab, zeigt aber genau so am 11. Tag seinen weitaus geringsten Wert.

Auch alle Bestimmungen für das überlebende "LH-Tier" weisen für den 11. Tag die niedrigsten Werte auf. Der Abfall des Haemoglobingehalts auf 4o % des Ausgangswertes hält sich jedoch im Gegensatz zu dem spät akut gestorbenen "Kochsalztier" einigermaßen in Grenzen. Der 18. und 28. Tag scheinen für das Haemoglobin eine deutliche Erholung zu zeigen, die aber von den entsprechenden Haematokritwerten und Erythrozytenzahlen nicht bestätigt wird.

In Bezug auf das Körpergewicht zeigen sich zwischen Kochsalz- und LH-Serie keine Unterschiede. Der Beginn der starken Gewichtsabnahme wird am 4. Tag deutlich und beträgt ca. 2o %. Das überlebende "LH-Tier" zeigt mit 15 % einen etwas geringeren Gewichtsabfall; bis zum Versuchsende tritt hier aber keinerlei Normalisierung des Gewichtes ein.

Ein Behandlungserfolg wird auch bei den relativen Organgewichten nicht deutlich. Sie lassen vor allem die große Strahlenempfindlichkeit der Milz deutlich werden. Insbesondere bei den Tieren, die in der akuten Phase starben,

ist das relative Milzgewicht auf ca. 35 % des Normalwertes abgefallen. Bei den subakut gestorbenen und beim überlebenden Tier sind die Werte 65 % bzw. 80 %. Da die Leber und die Nieren nicht in demselben Ausmaß wie die Milz strahlenempfindlich sind, erscheinen das relative Leber- und das relative Nierengewicht uncharakteristisch. Durch das stark abfallende Körpergewicht werden vielfach diese Werte erhöht, und zwar anscheinend bei Tieren, die in der perakuten Phase starben, nur gering, bei akut gestorbenen dagegen mäßig stark. Das überlebende "LH-Tier" zeigt für die Leber einen unveränderten und für die Nieren einen auf 78 % gesenkten Wert, obwohl sein Körpergewicht erniedrigt bleibt.

4. Veränderungen nach Körperganzbestrahlung unter Sieb mit und ohne Behandlung. (Serie VI und VII)

Bei den unter Sieb bestrahlten "Kochsalztieren", die ja alle im perakuten Stadium starben, zeigt das einzige Tier, bei dem für das rote Blutbild am 4. Tag noch Werte vorliegen, in besonderer Hinsicht ein bemerkenswertes Verhalten. Die Bluteindickung, deren Einfluß sich schon mehrfach für die Gesamteiweißwerte des 4. Tages als bedeutungsvoll erwies, wirkt sich hier auch auf das rote Blutbild aus. So ist der Haemoglobingehalt um 70 %, der Haematokritwert um 83 % erhöht. Die Erythrozytenzahl konnte nicht festgestellt werden; bei allen Versuchen war das Blut in der Pipette geronnen, eine Schwierigkeit, auf die schon früher hingewiesen wurde.

Die perakut gestorbenen "LH-Tiere" zeigen nichts Besonderes. Das behandelte und erst spät akut gestorbene Tier zeigt am 11. Tag einen Haemoglobingehalt von 34 %, einen Haematokritwert von 30 % und eine Erythrozytenzahl von 37 %, jeweils bezogen auf den Ausgangswert. Diese Befunde entsprechen unter den sieblos bestrahlten Tieren weitgehend dem Verhalten des überlebenden "LH-Tieres". Im Gegensatz dazu zeigt das ebenfalls erst später gestorbene,

aber ohne Sieb- und LH-Schutz bestrahlte Tier eine noch viel deutlichere Verringerung seiner Werte. Im Fall des nach Siebbestrahlung spät akut verstorbenen "LH-Tieres" ist vor allem eine Übereinstimmung des Haemoglobingehaltes und der Erythrozytenzahlen festzustellen. Der Haematokritwert liegt dagegen am 7. Tag mit 93 % des Ausgangswertes noch sehr hoch. Erst am 11. Tag stimmen alle Werte des roten Blutbildes miteinander überein. Bei den Erythrozytenzahlen fällt an den unter Sieb bestrahlten und mit LH behandelten akut gestorbenen Tieren am 1. Tag noch ein ganz leichter Anstieg auf, den ja auch die unbestrahlten "LH-Tiere" entsprechend, aber zum Teil stärker ausgeprägt, zeigen.

Die Abnahme des Körpergewichts betrug sowohl für die Kochsalz- als auch für die LH-Tierserie ab dem 4. Tag wieder ca. 2o %.

Die relativen Milzgewichte sind in der perakuten Phase wieder auf 4o % des Normalwertes stärkstens erniedrigt, während in der akuten Phase die Erniedrigung ebenfalls etwas schwächer ausgeprägt ist. Die relativen Leber- und Nierengewichte zeigen wie bei der einfach bestrahlten Versuchsgruppe einen, durch die Abnahme des Körpergewichts bedingten, mehr oder weniger uncharakteristischen Anstieg.

IV. Das weiße Blutbild. (Abb. 6)

1. Veränderungen bei den Kontrollserien.(Serie I und II)

Die Werte für das weiße Blutbild zeigen unter allen durchgeführten Bestimmungen die größte Schwankungsbreite, wie es vor allem bei den absoluten Granulozytenzahlen zu beobachten ist. Das Verhalten der auf die Kochsalz- Kontrollserie bezogenen Versuchsserien wird dadurch mit beeinträchtigt, ein Umstand, der bei der Beurteilung beachtet wurde.

Die Gesamt-Leukocytenzahlen der beiden Kontrollserien lassen nur eine grobe Übereinstimmung erkennen. Die mit

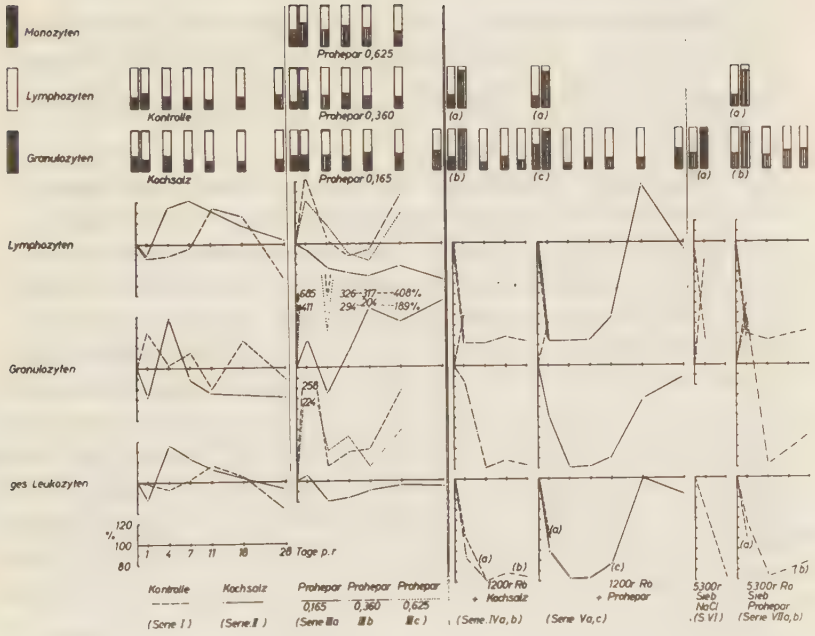


Abb. 6:

Darstellung der weißen Blutbilder aller Serien

Kochsalzlösung gespritzten Kontrolltiere zeigen eine frühere und etwas stärkere Erhöhung. Nach dem Bild, das die absoluten Granulozyten- bzw. Lymphozytenzahlen zeigen, entspricht dies wohl hauptsächlich einem Anstieg der Lymphozyten.

Im Differentialblutbild bleibt die Verteilung der weißen Blutzellen bei beiden Kontrollserien nahezu gleich.

2. Veränderungen nach Behandlung mit verschieden hohen Dosen von LH. (Serie III a - c)

Die Gesamtleukozytenzahlen der mit mittlerer und hoher LH-Dosis behandelten Tiere sind gleich am ersten Tag nach Versuchsbeginn beträchtlich gesteigert. Eine deutliche Erhöhung bleibt auch während der weiteren Versuchsdauer bestehen; sie erreicht aber die Werte vom ersten Tag nirgends mehr. Bemerkenswert ist die stärkere Zunahme bei mittleren im Gegensatz zu hohen LH-Gaben. Betrachtet man die absoluten Granulozyten- und Lymphozytenwerte, so läßt sich ersehen, daß die Zunahme der Gesamtzahl hauptsächlich durch die enorm stark vermehrten Granulozyten bedingt ist. Bei mittleren LH-Mengen ist diese Beobachtung wiederum besonders deutlich. Im Differentialblutbild des ersten Tages kommt dieses Verhalten in gleicher Weise zum Ausdruck.

Bei niedriger LH-Dosierung sind die Gesamtleukozytenzahlen fast unverändert. Die bei höheren Gaben klar hervortretende Wirkung ist hier völlig auf die absoluten Granulozytenwerte beschränkt. Am 7. Tag beginnt eine merkliche Vermehrung, die dann bei Versuchsende mit einer 65 %igen Erhöhung deutlich ausgeprägt ist. Die absoluten Lymphozytenzahlen vermindern sich in dieser Serie laufend bis auf 66 % des Ausgangswertes am Versuchsende. Das Differentialblutbild läßt hier, bei den nur mäßig starken Veränderungen, keine besonderen Schwankungen erkennen.

3. Veränderungen nach einfacher Ganzkörperbestrahlung mit und ohne Behandlung. (Serie IV und V)

Ganz im Gegensatz zu der erst spätakut auftretenden Wir-

kung am roten Blutbild zeigt das weiße als erstes aller Blutelemente überhaupt die Folgen einer Ganzkörperbestrahlung. (15,1o1). Die Gesamtleukozytenzahlen der perakut gestorbenen Tiere fallen am ersten Tag nach der Bestrahlung auf ca. 45 % des Ausgangswertes ab. Die akut gestorbenen "Kochsalztiere" und das überlebende "LH-Tier" weisen zum gleichen Zeitpunkt sogar nur 25 % bzw. 29 % des Ausgangswertes auf. Am 4. Tag betrug dann die Gesamtleukozytenzahl bei allen Tieren höchstens noch wenige Hundert, was bei der prozentualen Umrechnung Werten von nur 1 - 2 % des Ausgangswertes entspricht. Die Zahlen des spätakut gestorbenen "Kochsalztieres" bleiben bis zu seinem Tode praktisch gleich niedrig. Das überlebende "LH-Tier" hat am 11. Tag 18 % des Ausgangswertes wieder erreicht. Am Versuchsende weist es wieder weitgehend normale Gesamtleukozytenzahlen auf.

Die Betrachtung der absoluten Granulozyten- und Lymphozytenwerte ist von besonderem Interesse. Es zeigt sich nämlich, daß der Abfall der Gesamtleukozytenwerte relativ steil erfolgt. Am ersten Tag schon ist überall eine Abnahme der Lymphozytenzahlen auf Werte von nur wenigen Prozenten festzustellen. Bei den perakut gestorbenen Tieren zeigen die Granulozyten noch keine wesentliche Erniedrigung. Im Gegenteil wird sogar durch eine gleichzeitige Abnahme der Zahlen der Bezugsserie - den "Kochsalz-Kontrolltieren" nämlich - ein scheinbarer Anstieg bewirkt. Bei den akut gestorbenen "Kochsalztieren " und dem überlebenden "LH-Tier" nehmen dagegen am ersten Tag auch schon die absoluten Granulozytenzahlen in mäßigem Umfange ab. Am 4. Tag sind dann die Granulozyten wie Lymphozyten überall gleich stark vermindert. Die spätere Erholung, wie sie das überlebende "LH-Tier" zeigt, erstreckt sich auf beide Zellarten.

Der geschilderte Unterschied bei der Abnahme der weißen

Blutzellen nach Bestrahlung kommt besonders deutlich im Differentialblutbild zum Ausdruck. Am ersten Tag nach Bestrahlung findet man Granulozytenwerte von 9o %; die normalerweise bei Ratten bestehende Lymphozytose ist völlig verschwunden. Im Gegensatz dazu liegen am 4. Tag im Differentialblutbild die Granulozytenzahlen etwas unter ihrem Ausgangswert. Ab dem 7. Tag ist dann bei den länger lebenden Tieren das Verhältnis Lymphozyten : Granulozyten wieder normal. Voraussetzung für die Bewertung des Differentialblutbildes ist selbstverständlich, daß während der fast totalen Senkung der Gesamtleukozytenzahlen die Blutausstriche - wenn auch nur begrenzt - ausgezählt werden konnten. Das war in verschiedenen Fällen aber nicht mehr möglich.

4. Veränderungen nach Ganzkörperbestrahlung unter Sieb mit und ohne Behandlung. (Serie VI und VII)

Unter Siebbestrahlung zeigen die Gesamtleukozytenzahlen im Vergleich zu den ohne Sieb bestrahlten Tieren am ersten Tag einen etwas weniger starken Abfall. Zwar sind die Lymphozyten genauso wie bei Ganzkörperbestrahlung ohne Sieb auf ganz niedrige Werte abgefallen; aber die Granulozyten zeigen über dem - durch die Beziehung auf die Werte der Kochsalzkontrollserie - vorgetäuschten Anstieg hinaus teilweise auch eine absolute Zunahme.

Die Gesamtleukozytenzahlen der Kochsalzserie fallen am ersten Tag auf 68 % des Ausgangswertes. Die Granulozyten sind auf das Doppelte vermehrt, was einem tatsächlichen Anstieg von 5o % entspricht. Die perakut gestorbenen "LH-Tiere" weisen Gesamtleukozytenzahlen von 4o % des Ausgangswertes auf und ebenfalls eine leichte wirkliche Vermehrung ihrer Granulozyten. Bei den akut gestorbenen "LH-Tieren"ist die Gesamtzahl der weißen Blutzellen auf die Hälfte gesenkt. Die Granulozyten steigen zwar auch an; aber diesmal ist die Vermehrung wieder lediglich durch die Beziehung auf die entsprechenden Werte der Kochsalzkontroll-

serie bedingt. Am 4. Tag gleichen die Werte des weißen Blutbildes in jedem Fall denjenigen, die zur gleichen Zeit nach einfacher Ganzkörperbestrahlung ermittelt wurden.

In der Erholungstendenz scheint sich dann doch - allerdings nur in sehr geringem Ausmaß - ein Unterschied bemerkbar zu machen. Das am längsten lebende "LH-Tier" zeigt schon am 7. Tag eine beginnende Erholung, die vor allem von den Granulozyten auszugehen scheint und sich in dieser Weise auch im Differentialblutbild zu erkennen gibt. Für den 7. und 11. Tag betragen die Gesamtleukozyten dieses Tieres 11 % bzw. 18 % und die absoluten Granulozytenwerte schon wieder 17 % bzw. 32 %. Diese frühe Aufwärtsentwicklung ist sogar stärker als bei dem überlebenden Tier der sieblos bestrahlten Serien. Wenn man die Werte des ebenso lang lebenden, aber ohne Sieb- und LH-Schutz bestrahlten Tieres zum Vergleich heranzient, kommt die raschere Tendenz zur Erholung deutlich zur Geltung.

Diskussion

I. Diskussion der Versuchsergebnisse von Serie I und II.

Die beiden Kontrollserien zeigen bei allen Bestimmungen geringgradige Veränderungen. Beim Bluteiweißbild fällt die mäßig starke Alpha-2-Globulinzunahme auf, die auch Serie I zeigt. Das Trauma der fortgesetzten Blutentnahmen kann als Ursache dafür in Frage kommen. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der postoperativen Serumeiweißuntersuchungen interessant, die durch G. Grundmann und R. Fischer (1953) (76) sowie durch G. Schumacher (1956) (22o) und V. Probst, G. Schumacher und E. Müller (1958) (179) unternommen wurden. Die Gamma-Globulinzunahme, wie sie die Serie II vom 4. Tag bis zum Versuchsende zeigt, dürfte auf einer erhöhten Antikörperbildung beruhen. Sie mag mit der größeren Beanspruchung dieser Tiere durch die täglich vorgenommenen Injektionen zusammenhängen. Dies wird auch durch die stärkere und früher einsetzende Leukozytose bestätigt, die diese Tiere im Vergleich zu der anderen, ungespritzten Kontrollserie zeigen. Diese Leukozytose ist vom 7. Tag ab ausschließlich eine Lymphozytenvermehrung, die gleichzeitig mit der Gamma-Globulinerhöhung einhergeht, ein Befund, der für die sog. lymphozytäre Heilphase typisch ist. Quantitative Beziehungen zwischen der Reaktion der Gamma-Globuline und den Lymphozyten lassen sich aber nicht aufstellen, wie aus den Untersuchungen von H.H. Märki (1958) (159) über die Zusammenhänge zwischen Bluteiweiß und Blutzellbild hervorgeht.

Das rote Blutbild der Kontrollserien verdeutlicht den Verlauf der Anaemie, die sich durch den Blutverlust bei den laufenden Blutentnahmen einstellt. Mit den größeren Abständen zwischen den Blutentnahmen am Versuchsende ist dann auch gleichzeitig eine weitgehende Normalisierung

der Werte des roten Blutbildes verbunden.

II. Diskussion der Versuchsergebnisse von Serie III a - c

Leberextrakte bzw. -hydrolysate sind keineswegs ungefährliche Substanzen (251). Dies gilt besonders bei ihrer intravenösen Anwendung. Extrakte werden durch wässerige Totalextraktion des Organs gewonnen; bei Hydrolysaten - wie z.B. bei LH - wird das Eiweiß durch Fermente oder Säuren abgebaut. Auf diesen grundsätzlichen Unterschied, der in der klinischen Literatur oft vernachlässigt wird, machen W. Siede und R. Walther (1955) (2o2) besonders aufmerksam.

Für die intravenöse Behandlung der Leberzirrhose mit Leberextrakten wandten anfangs z.B. D.H. Labby und Mitarbeiter (1947) (137) Injektionen mit Dosen bis zu 2o ml Leberextrakt täglich an. H. Kalk und E. Wildhirt (113) empfahlen schon 1952 für die Klinik 5 ml als tägliche Maximaldosis, da größere Mengen toxische Wirkungen und eine Leberzellverfettung hervorrufen können. Die Applikation von 5 ml als Höchstgrenze (111, 112, 113, 114) hat sich inzwischen in der Klinik gegen andere Dosierungsvorschläge durchgesetzt. Auch im Falle des Leberhydrolysates Prohepar gelten nach den Anweisungen der Firma für den klinischen Gebrauch 5 ml der 6 %igen handelsüblichen standardisierten Proheparlösung als tägliche Maximaldosis, die intravenös zudem nur verdünnt mit Fruktose - oder Dextroselösung injiziert werden soll.

Auch im Tierversuch ist die optimale Dosierung von Prohepar ein schwieriges Problem. In vielen einschlägigen Arbeiten wird darauf näher eingegangen (226, 239, 24o). Außerdem wird im Tierversuch häufig als Applikationsart für Prohepar die intraperitoneale Injektion gewählt. Bei intravenöser Verabreichung injizierten R. Emmerich und H. Petzold (1954) (53) mit Kochsalzlösung verdünnte Proheparmengen, die der Dosierung beim Menschen entsprachen.

Vor allem H.P. Wachter und G. Stille (1953) (239, 24o) gaben bedeutend höhere Proheparmengen. A. Krautwald und Mitarbeiter (1958) (133) sehen eine höhere Dosierung im Tierversuch aus verschiedenen Gründen für gerechtfertigt an, weil u.a. die Verträglichkeit jedes Pharmakons hinsichtlich seiner Dosierung von der Tierspezies abhängig ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde - angesichts der hohen Strahlenbelastung - auch eine möglichst hohe LH-Dosierung für notwendig erachtet. Deshalb wurde die erste Testdosis (Serie III c) in Anlehnung an die Arbeit von H.P. Wachter und G. Stille (1953) (24o) auf o,625 ml Prohepar/1oo g Körpergewicht festgesetzt. Dies entspricht ungefähr der 8o - 9o-fachen menschlichen Dosis. Schon makroskopisch zeigten bei der Sektion der Tiere die schwarzbraun verfärbten Nieren die Toxizität dieser Dosis. Auch mikroskopisch boten die Nieren das auffälligste Bild. Die Beurteilung geschah durch Herrn Dr. Schneider vom Pathologischen Institut der Universität Tübingen, der die Versuche histologisch auswertete.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß besonders Adenin - das ja nach den Untersuchungen C.H. Schwietzers (1952, 1953, 1956) (222, 223, 224) im Prohepar reichlich enthalten ist - bei Überdosierung toxische Erscheinungen hervorruft, die sich an den Nieren manifestieren (224). Der histologische Nierenbefund wurde deshalb als zuverlässiger Maßstab in der Dosierungsfrage angesehen.

Die 2. Testdosis (Serie III b) betrug mit o,36 ml Prohepar/1oo g Körpergewicht ungefähr die 45 - 5o-fache menschliche Dosis. Auch hier zeigte das histologische Nierenbild noch deutliche Veränderungen, die dann bei Verwendung der 3. Testdosis von o,165 ml Prohepar/1oo g Körpergewicht - der eigentlichen Versuchsdosis (Serie III a) - verschwunden waren. Von dieser - immerhin noch 2o - 25-fachen menschlichen Dosis - glaubte man deshalb für die Ratte keine ausgesprochenen toxischen Reaktionen mehr befürchten zu

müssen; und so wurden alle weiteren Versuche mit ihr durchgeführt.

Die weiteren durch diese Arbeit ermittelten Untersuchungsergebnisse der Serie III a - c vervollständigen das Bild über die Wirkung verschieden hoher, z.T. toxischer Proheparapplikationen. Der kurz nach den Injektionen mit der hohen und mittleren Dosierung (Serie III c und b) beobachtete, bräunliche Urinabgang zeigt deutlich die stark diuretische Wirksamkeit des Mittels, die klinisch von großer Bedeutung sein kann (2).

Alle mit Prohepar behandelten Tiere zeigen mit der Abnahme der Albumine und der durch den einseitig inversen Regulationsmechanismus verbundenen Globulinzunahme ein völlig gleichsinniges Verhalten. Die Höhe der Abhängigkeit dieser unspezifischen Bluteiweißverschiebung von der verabfolgten Prohepardosis ist unverkennbar und besonders bei der Alpha-2-Globulin-Zunahme festzustellen. F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 e) sehen in dem biologischen Grundgesetz des einseitig inversen Regulationsmechanismus den humoralen Ausdruck der ersten Phase des Selyeschen Adaptationssyndromes, mit dem der Organismus auf irgendeine infektiöse, toxische oder mechanische Schädigung antwortet. Als Beweis für diese Annahme können die Untersuchungen von F. Letterer und G. Schneider (1953) (152) und P.G. Scheurlen (1954) (212, 213) gelten. Durch intraperitoneale Injektionen von Casein-Soda-Lösung im Mäuseexperiment konnten diese Autoren eine unspezifische Dysproteinaemie erzeugen, die mit derjenigen bei Entzündungsvorgängen übereinstimmte. R.M. Fink und Mitarbeiter (1944) (6o) haben den Plasmaproteinstoffwechsel beim Schock ebenfalls untersucht.

Die Applikation von LH in den gewählten Dosen führt zu einer Streßreaktion im Organismus. Daß nach Ansicht englischer Autoren Leberextrakte in dieser Weise wirksam sein können, berichtete E. Wildhirt schon 1952 (251). Welche Bestandteile als Stressor wirken, ist unklar.

Für Hydrolysate ist die Wirkung von Fremdeiweiß auszuschließen. P. Miescher und K.O. Vorlaender (1957) (165) sind der Ansicht, daß das Verfahren der hydrolytischen Aufspaltung die Gewähr dafür bietet, daß Proteinbestandteile, die fremdartig wirksam sein könnten, weitgehend abgebaut sind. Auch W.I. Mach und H.CH. Mach (1959 und 1960) (156, 157, 158) haben die Streßwirkung von Organhydrolysaten bestätigt. Sie machten dafür Heteropolykondensate verantwortlich, die nach der Applikation intermediär gebildet werden und noch in sehr hoher Verdünnung wirksam sein sollen.

Einen Hinweis auf die Nierenveränderung bei zu hoher LH-Dosierung liefert das Bluteiweißbild der Serie III c. Im Gegensatz zu den Befunden bei Serie III b und III a zeigen diese Tiere eine deutliche Abnahme des Gesamteiweißes und der Gamma-Globuline. Damit deckt sich ihr Bluteiweißbefund völlig mit der Reaktionskonstellation, die F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 f) für den nephrotischen Symptomkomplex als charakteristisch herausstellten: Vermindertes Gesamteiweiß, Albuminabnahme, Zunahme der Alpha- und Beta-Globuline, Abnahme der Gamma-Globuline.

Jede stärkere Bluteiweißverschiebung wirft die allgemeine Frage nach der Ursache und dem Wirkungsmechanismus einer solchen Störung auf. Dieses Problem kann später bei den Bluteiweißbefunden nach Bestrahlung gemeinsam diskutiert werden; denn auch die danach auftretende Dysproteinaemie hat weitgehend den Charakter der akuten Phase einer unspezifischen Dysproteinaemie, wenn auch in quantitativ ausgeprägterer Form. Wenn überhaupt im Rahmen dieser Arbeit Rückschlüsse auf die Art des Zustandekommens von pathologischen Bluteiweißbefunden möglich sind, dann gerade bei den bestrahlten Serien. (Serien IV - VII). Denn eine Ganzkörperbestrahlung mit letalen Dosen stellt natürlich einen ungleich stärkeren Stressor dar als die Applikation der größten Überdosis von LH. - G. Bettendorf und H. Maaß (1958) (26) haben die Strahlenwirkung auf die Proteinsynthese untersucht.

Alpha-Globulin-Zunahme und neutrophile Leukozytose ist ein Befund, der für die erste Phase der vegetativen Gesamtumschaltung nach F. Hoff (98) bzw. für das allgemeine Adaptationssyndrom H. Selyes (198) typisch ist. H.H. Märki (1958) (159) weist auf diese parallele Regulierung zwischen Alpha-Globulinzunahme und initialer neutrophiler Leukozytose anhand von entzündlichen Krankheitsbildern hin. Diese Parallelität zwischen Alpha-Globulinzunahme und der Vermehrung der neutrophilen Granulozyten zeigen auch deutlich die Serien der mit LH behandelten Tiere. Die Reizwirkung der hohen und mittleren Dosis (Serien III c und b) auf die Granulopoese ist dabei ganz auffallend stark. Nukleotide und Nukleinsäuren besitzen eine leukozytensteigernde Wirkung, die in Form einer Reiz-Therapie ausgenutzt wurde (87). Unter Umständen wirkt Prohepar deshalb nicht nur als Stress infolge zu hoher Dosierung, sondern auch wegen seines Gehalts an Nukleinsäurebausteinen.

Das rote Blutbild wird im Gegensatz zum weißen wenig beeinflußt. Die während der Versuche auftretende Anaemie ist unter den hohen LH-Gaben deutlicher ausgeprägt als bei der eigentlichen Versuchsdosis, unter der kaum eine Verstärkung festzustellen ist.

Beim Körpergewicht zeigt sich nur in der Serie III c - also bei der höchsten Dosierung - eine ungünstige Auswirkung. Dadurch wird deutlich, daß in diesem Fall die Schädigung sehr weitgehend und umfassend ist. Die mittlere - ebenfalls noch als ausgesprochen toxisch anzusprechende Dosis - läßt das Körpergewicht praktisch unbeeinflußt.

Bei den relativen Organgewichten fällt besonders die Steigerung des Milzgewichtes unter mittlerer LH-Dosierung auf. Bei der kleinen Anzahl der Tiere (3 Tiere in Serie III b) ist dieser Befund aber schwerlich als Ausdruck einer organspezifischen Wirksamkeit von LH zu werten.

A. Krautwald und Mitarbeiter (1958) (133) konnten anhand ihrer Untersuchungen mit großem Tiermaterial auf eine leberunspezifische Wirkung der untersuchten Leberhydrolysate schließen.

Auch die haematologischen Befunde lassen die anhand der histologischen Nierenbilder festgesetzte Versuchsdosis von o,165 ml Prohepar/1oo g Körpergewicht als tragbar erscheinen. Die höheren Testdosen verursachen dagegen deutliche toxische Veränderungen. Lediglich das Bluteiweißbild zeigt auch für o,165 ml LH/1oo g Körpergewicht eine mäßige Dysproteinaemie, ein Umstand, der allerdings allen Arbeiten gegenüber kritisch stimmt, die von einer Normalisierung des Bluteiweißbildes unter LH-Medikation berichten. Diese Frage soll aber erst später, wenn die Art der LH-Wirkung in Klinik und Tierversuch zusammenhängend erörtert wird, diskutiert werden.

III. Diskussion der Versuchsergebnisse an den bestrahlten Tieren (Serie IV - VII).

Bei keinem der untersuchten oder beobachteten Kriterien zeigt sich nach LH-Anwendung irgendeine wesentliche Besserung der durch die Ganzkörperbestrahlung hervorgerufenen deutlichen Veränderungen. Dieses Ergebnis ist dem der mit Kochsalzlösung gespritzten Kontrollen gleich und zeigt sich sowohl nach einfacher Ganzkörperbestrahlung (Serie IV - V) als auch nach Ganzkörperbestrahlung unter gleichzeitigem Siebschutz (Serie VI und VII). Dieser grundlegende Befund kommt vor allem in dem übereinstimmenden Verlauf der Überlebenskurven aller bestrahlten Serien zum Ausdruck. Das überlebende Tier der Serie V c und in gewissem Sinne auch das 11 Tage überlebende Tier der Serie VII b stellen Ausnahmefälle dar.

Diese geben aber, für sich allein betrachtet, interessante Aufschlüsse über den weiteren Verlauf der strahlenbedingten Veränderungen unter den für ihre Serie geltenden Versuchsbedingungen.

Das Absterben der hohen Mehrzahl aller bestrahlten Tiere zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Bestrahlung erinnert bei der gewählten Letaldosis an das Phänomen des Konstanzbereiches und seine Problematik. Diesen Begriff haben B. Rajewsky und Mitarbeiter (1953) (184, 186, 189) geprägt. Sie untersuchten das Verhalten der mittleren Uberlebenszeit nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit verschieden hohen Dosen bei weißen Mäusen und auch anderen Säugetieren. Bei Mäusen z.B. bleibt die mittlere Uberlebenszeit konstant 3,5 Tage für Bestrahlungsdosen im Bereich zwischen 1 ooo R und 13 ooo R (7o, 184b, 189). Es dürfte sehr wahrscheinlich sein, daß der Strahlentod innerhalb dieses ganzen Bereiches die gleiche Ursache hat und daß somit ein ziemlich uniformer Schädigungsmechanismus besteht, der in dieser Zeit den Tod herbeiführt. Bei Versuchen, die tödlichen Schädigungen einem bestimmten Organ oder Organsystem zuzuordnen, fanden Rajewsky und Mitarbeiter eine besonders große Strahlenempfindlichkeit für den Bereich des Oberbauches. Ein einziges Organ läßt sich aber für den Strahlentod nicht verantwortlich machen; es bedarf dazu immer der gleichzeitigen Bestrahlung mehrerer Organe im Oberbauchbereich (183). Das Nebennierenrinden-Hypophysensystem spielt auch eine sehr wichtige Rolle, ist aber nicht allein für den Eintritt des Todes ausschlaggebend. Allerdings verschwindet sowohl nach beidseitiger Adrenalektomie als auch nach Hypophysektomie der Konstanzbereich, wie Rajewsky und Mitarbeiter zeigen konnten (183, 185, 188). H. Quastler (1951) (181, 182) hält hauptsächlich die Zerstörung des Darmepithels für ausschlaggebend und spricht vom Bereich des akuten intestinalen Todes. Die Versuche von M.N. Swift (1956) (2o6) sowie von S.T. Taketa und Mitarbeitern (1954) (233) bestätigen diese Auffassung. Auch C.L. Prosser (1947) (18o) weist bei der Beschreibung der frühen Todesart nach Bestrahlung von Hunden und Ratten besonders auf den gastrointestinalen Schaden, die Durchfälle und den

Wasserverlust hin.

Über die üblichen strahleninduzierten schweren Allgemeinsymptome, die nach der für sie charakteristischen Latenzzeit auftraten, ist nichts Besonderes mitzuteilen. Auch sie wurden bei den vorliegenden Versuchen für alle Tiere gleich stark beobachtet.

Ionisierende Strahlen wirken als ein ausgesprochener Stressor im Sinne H. Selyes (1953) (198). Neben die direkte lokalisierte Wirkung tritt nach Bestrahlung die universelle, unspezifische Stressreaktion (14o, 141, 148).

Z.M. Bacq (1958) (5 b) erörtert neben den Vorteilen auch die Schwierigkeiten, die die Anwendung der Stresstheorie auf die Strahlenkrankheit mit sich bringt. Ebenso wie die Stresstheorie läßt sich auch die Hoff'sche Konzeption der vegetativen Gesamtumschaltung des Organismus als unspezifische Reizbeantwortung auf die Befunde nach einer Strahlenexposition anwenden (98).

Nur ein kleiner Anteil der Strahlenschädigung kommt durch die direkte Strahleneinwirkung auf die Strukturelemente des Organismus zustande. Im weitaus größten Teil wirkt die absorbierte Energie durch Zwischenschaltung chemischer Reaktionen - das schädigende Prinzip wird somit stofflicher Natur (5 c, 149). Freie Radikale als verschiedenste Spaltprodukte des Wassers kommen für die indirekte bzw. weitreichend indirekte Strahleneinwirkung (99) in Frage. Für die Auslösung der allgemein strahlenbedingten Symptome nehmen auch höhere molekulare Stoffe zentrale Bedeutung ein. F. Ellinger (1935, 1951) (46, 47) und ebenso W. Hiemsch (1951) (92) sehen im Histamin die Vermittlersubstanz biologischer Strahlenwirkungen. Toxische Eiweißabbauprodukte werden von verschiedenen Autoren als Ursache des Strahlenkaters angesehen (18o, 184d). Wie weit Strahlenwirkungen stofflich übertragbar sind, zeigen die Versuche von E. Willms, F.G. Dietel und V. Probst (252).

Im Gegensatz zu den Allgemeinsymptomen besteht für die Blutbildbefunde keinerlei Latenzzeit. Die strahlenindizierten Schädigungen beginnen schon am ersten Tag nach der Bestrahlung klar hervorzutreten. Die Tendenz der Bluteiweißverschiebung ist: Albuminabnahme, Alpha- und Beta-Globulinzunahme sowie Abnahme der Gamma-Globuline. Dieses unmittelbar nach der Bestrahlung auftretende Verhalten wurde von allen Untersuchern (44, 95, 155 b, 25o, 253, 254) grundsätzlich bestätigt. Dieses Grundschema zeigen bei den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls ausnahmslos alle bestrahlten Tiere, wenn es auch quantitativ unterschiedlich ausgeprägt ist. Eine Fibrinogenzunahme soll nach F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 e) auch noch als humoraler Ausdruck der ersten Phase des allgemeinen Adaptionssyndroms charakteristisch sein. Dies konnte auch hier bei allen bestrahlten Tieren hauptsachlich am 4. Tag nach Bestrahlung festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt hatte auch die Bluteindickung ihren Höhepunkt erreicht.

Die mit LH behandelten Serien zeigen sowohl unter einfacher Bestrahlung (Serien V a - c) als auch unter Siebschutz (Serien VII a und b) eine weitaus stärkere Dysproteinaemie als ihre entsprechend bestrahlten, aber mit Kochsalzlösung gespritzten Kontrolltiere (Serien IV a und b, VI a und b). Es scheint geradezu, als würde die mögliche Stresswirkung der LH-Applikation die Stresswirkung der Bestrahlung zusätzlich verstärken. Vor allem das Ausmaß der Alpha-2-Globulin-Zunahme ist bei den behandelten, im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren, wesentlich stärker und legt diese Vermutung nahe. Dieses Verhalten zeigt, daß die in den Vorversuchen unter normalen Bedingungen für unschädlich gehaltene LH-Dosis im Falle besonderer Bedingungen, wie sie eine Ganzkörperbestrahlung darstellt, doch noch zu hoch werden kann. Aus der Sicht der Bluteiweißbe-

funde heraus wird dadurch überhaupt die Anwendung von LH beim akuten Strahlensyndrom zu einer fraglichen Behandlungsweise.

Wie ein zusätzlicher Stress - als den man auch die LH-Applikation werten könnte - den Ablauf der akuten Strahlenkrankheit allgemein beeinflußt, wurde von verschiedenen Autoren untersucht. H. Betz (1950, 1952, 1953) (27, 28, 29) und auch F. Ellinger und Mitarbeiter (1952) (52) konnten an Mäusen, die eine tödliche Bestrahlung erhielten, zeigen, daß der Tod schneller eintritt, wenn die Tiere nach der Bestrahlung Kälte oder einem chemischen Stimulanz ausgesetzt waren. Umgekehrt überlebten einige Tiere die sonst tödlichen Bestrahlungen dann, wenn diese Stressors einige Zeit vor der Bestrahlung regelmäßig zur Anwendung kamen, so daß sich auf diese Weise eine sogenannte gekreuzte Resistenz bildete. Über die mortalitätssteigernde Wirkung von Verbrennungen in Kombination mit Ganzkörperbestrahlungen berichteten H. Baxter und Mitarbeiter (1953) (12), E. L. Alpen und Mitarbeiter (1953) (4) sowie W.H. Parr und Mitarbeiter (1952) (174). Abgesehen von der eventuell möglichen Wirkung des LH als zusätzlichem Stressor ist auch die allgemein stoffwechselsteigernde Wirkung des Präparates im Hinblick auf das akute Strahlensyndrom kritisch zu bewerten.

Ein verstärkter Stoffwechsel verstärkt auch die akute Schwere eines Strahlenschadens, während ein möglichst träger Stoffwechsel denselben zwar nicht verringert, aber verlangsamt zur Wirkung kommen läßt (131). Diese Zusammenhänge zeigen auch in extremem Maße die vielen Versuche, die mit Winterschläfern ausgeführt wurden.

Vergleicht man die einfach bestrahlten Serien (Serien IV und V) mit denjenigen, die unter Siebschutz bestrahlt wurden (Serien VI und VII), so fällt auf, daß das Ausmaß der Dysproteinaemie bei Siebschutz wesentlich geringer ist,

obgleich ja ebenfalls 1oo %ig letale Strahlendosen angewandt wurden, die nach der gleichen Zeit wie bei den sieblos bestrahlten Tieren zum Tode führten. Neben der Verstärkung der Dysproteinaemie nach LH ist dies der 2., hauptsächlich bemerkenswerte Befund dieser Arbeit. Danach ist das Ausmaß der Dysproteinaemie kein direkter Maßstab für Stärke und Verlauf des akuten Strahlensyndroms. Wenigstens scheint sie beim akuten Strahlentod keine ursächliche Rolle zu spielen. Ganz allgemein hat ja das Blutbild bei der Beurteilung eines Strahlenschadens nur bedingte Gültigkeit, da es von den verschiedensten Faktoren beeinflußt wird. (139, 155 b). Für das Bluteiweißbild scheint diese Einschränkung ebenfalls Gültigkeit zu haben. Das schmälert aber nicht seine große Bedeutung als Untersuchungsmerkmal in der Strahlenbiologie, sondern soll nur ein Hinweis für die Art seiner Beurteilung sein.

Wie einleitend dargestellt, dürfen die Bluteiweißkörper als die flüssige Phase des Eiweißstoffwechsels gelten und erfüllen vielseitigste Vehikelfunktionen. Die Verschiebungen im Bluteiweißbild sind in großem Maße unspezifisch und besitzen in der Klinik - abgesehen von den seltenen Plasmocytomen - kaum einen diagnostischen Wert. Auch aus dem Grad ihrer Ausprägung kann man - wie dies u.a. die Siebbefunde dieser Arbeit zeigen,- keine sicheren prognostischen Schlüsse ziehen. Trotzdem versucht man Beziehungen zwischen dem Bluteiweißbild nach Bestrahlung und den führenden Symptomen der akuten Strahlenkrankheit herzustellen. F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 g) nehmen an, daß bei ausgeprägten quantitativen Veränderungen immer auch qualitative Veränderungen der Bluteiweißkörper anzunehmen sind. Alle Fraktionen des Elektropherogramms, besonders die Alpha- und Beta-Globuline, sind sehr inhomogen zusammengesetzt, worauf u.a. K.W. Peters (196o) (177) genauer eingeht. Dadurch und durch die Kom-

plexität des Strahlensyndroms wird es weitgehend unmöglich, Zusammenhänge zwischen strahleninduzierter Dysproteinaemie und Strahlenschädigung herzustellen.

Es liegt nahe , die Verminderung der Albumine mit ihrem großen Wasserbindungsvermögen und der daraus folgenden Senkung des kolloidosmotischen Druckes mit dem Wasserverlust und der starken Bluteindickung nach Bestrahlung in Zusammenhang zu bringen. Sicher spielen hier aber noch andere Faktoren - z.B. die Permeabilitätserhöhung in den Kapillaren nach Bestrahlung (5d) - eine wichtige Rolle. Die Albuminabnahme kann somit nur bedingt mit dem Wasserverlust in Zusammenhang gebracht werden. Dafür sprechen die Messungen H.Otts (1955) (172). Gleichzeitig sei in diesem Zusammenhang an den von H.Bennhold (1954) (19, 23) beschriebenen Fall einer Analbuminaemie erinnert und an die von H.Kalk (1952, 1953) (111, 112, 114) mitgeteilte klinische Erfahrung, daß bei Leberzirrhosen mit reduziertem Albumingehalt das Verschwinden von einem Aszites auch ohne jede Erhöhung des Albumins möglich sein kann.

Am Anstieg der Alpha- und Beta-Globuline sind nicht, wie dies für diese Fraktionen zunächst anzunehmen wäre - Lipoproteide beteiligt. Dies geht nach H.S.Stender und O. Elbert (1952) (225) aus dem gleichzeitigen Sturz des Gesamtcholesterins hervor.

Fest steht der Zusammenhang zwischen dem Abfall der Gamma-Globuline und dem weitgehenden Verlust der Antikörper nach einer Ganzkörperbestrahlung. Wenn die Tiere nicht vorher sterben, ist dieser Tatbestand im weiteren Verlauf der akuten Strahlenkrankheit mit verantwortlich für die sich entwickelnde Bakteriaemie und das Auftreten der verschiedensten Infekte. Nach E.J.Cohn (1947) (35) befinden sich 98 % der Immunglobuline unter der Gamma-Globulinfraktion. Auch das Properdin als humoraler Träger der unspezifischen Resistenz sinkt nach Ganzkörperbestrahlung deutlich ab (153) .

Neben der Frage des Zusammenhanges zwischen bestehender Dysproteinaemie und Strahlenschaden ist vor allem auch die Entstehung der strahlenbedingten Bluteiweißverschiebungen ein interessantes Problem, das mit den Bildungstheorien der Bluteiweißkörper eng zusammenhängt. Gerade das Elektropherogramm nach einem so tief eingreifenden Prozeß, wie ihn eine Ganzkörperbestrahlung mit letalen Dosen darstellt, kann am ehesten Hinweise in dieser Richtung erhoffen lassen. Grundlegend sind die Ergebnisse, die bei Bestrahlung von Serumproteinen in vitro gefunden wurden. Sie zeigen die unmittelbare Strahlenwirkung auf die zur Zeit der Bestrahlung im Blut befindlichen Eiweißkörper. Nach Untersuchungen von M. Wakabayaski (1951) (241) und K. Waterstradt (1952) (242) findet dabei eine Abnahme der Gamma-Globuline zugunsten der Alpha- und Beta-Globuline statt. Der Albuminwert bleibt gleich. Auch nach R. Kepp und K.F. Michel (1953) (116) sind die Albumine stabiler gegen Bestrahlung in vitro als die Gamma-Globuline. E.Volkin und H.J. Kohn (1951) (236) konnten dagegen durch Alkohol-Äther-Extraktion aus dem Serum bestrahlter Ratten eine Substanz gewinnen, die nach Zusatz zu normalem Rattenserum in vitro dessen Albumin-Globulin-Quotienten in gleicher Weise zu ändern vermochte, wie dies bei bestrahlten Ratten der Fall war. Diese Befunde konnten aber nur durch fraktionierte Aussalzung oder bei Verwendung der analytischen Ultrazentrifuge erhoben werden; sie fehlten jedoch beim Elektrophoreseverfahren.

Beim Studium jeder stärkeren Dysproteinaemie steht die Frage nach der Ursache des einseitig inversen Regulationsmechanismus im Vordergrund und damit auch die der Albuminabnahme.

Sicher ist, daß die Alpha- und Betaglobuline (256 h, 169) eine wesentlich kürzere Halbwertszeit haben als die Albumine und die Gamma-Globuline. Nach größeren Eiweißverlusten wäre bei ungestörter Synthese eine Zunahme der Alpha- und

Beta-Globuline gegenüber den Albuminen zu erklären. Gleichzeitig wäre auch die Abnahme der Gamma-Globuline nach diesem Muster erklärbar. Für die strahlenbedingten Veränderungen im Bluteiweißbild müssen aber andere Ursachen verantwortlich sein; denn die bestrahlten Tiere zeigen während der initialen Phase unmittelbar nach der Bestrahlung in den meisten Fällen keine Senkung ihrer Gesamteiweißwerte. Diese erscheinen ja im Gegenteil durch die Bluteindickung vor allem am 4. Tag nach der Bestrahlung sehr häufig sogar gesteigert.

Die Albuminabnahme ist jedoch überall vorhanden und trägt somit sicher absoluten Charakter. Ob nun z.B. die Albumine in irgend einer Weise zur Bildung von Globulinen herangezogen werden, oder in welcher anderen Form sonst die Globulinsynthese einen Vorrang besitzt, ist noch nicht geklärt (256 c, 163). R. Doerr (1949) (4o) konnte bei serologischen Untersuchungen keinerlei verwandtschaftliche Reaktion zwischen Albuminen und Globulinen feststellen, ein Befund, der gegen die Annahme spricht, die niedermolekularen Albumine könnten etwa Vorstufen der höhermolekularen Globuline sein. Ebenso sind auch die Befunde bei Bestrahlung von Serum in vitro zu werten, worauf K.W.Peters (196o) (177) hinweist.

Aus den Forschungen über die Bluteiweißgenese mit Hilfe der Plasmaphorese geht, wie H. Ewerbeck (1957) (55 a) beschreibt, die beherrschende Rolle der Leber im Eiweißstoffwechsel hervor. Sie ist nicht nur das größte Eiweißdepot, da sie bis zu 4o % ihres Eiweißbestandes verlieren kann, sondern sie ist auch in der Lage, dieses Reserveeiweiß sofort zur Verfügung zu stellen. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Albumine. Dies ergaben die Untersuchungen von H. Ewerbeck (1951) (56), der bei Hunden und Kaninchen unter verschiedenen Bedingungen das Elektropherogramm von Pfortaderblut mit demjenigen des Lebervenenblutes verglich. Auch für die Art des Regulierungsmechanismus, wie ihn F. Wuhrmann und CH. Wunderly (1957) (256k)

vertreten, spielt die Leber als Albuminspeicher eine beherrschende Rolle. Neben dieser Depotfunktion gilt heute die Leber auch gleichzeitig allgemein als Entstehungsort für die Albumine und das Fibrinogen (256 l, 19, 247, 248, 11o).

Die Albuminabnahme nach Bestrahlung kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Wie durch den Wasserhaushalt bereits angedeutet, ist eine Steigerung der Kapillarpermeabilität nach Bestrahlung vorhanden. Auch F.G. Shermann und A. Forssberg (1954) (2oo) weisen anhand von P32-Markierungen eine Erhöhung der Permeabilität bei Leberzellmembranen und Leberkapillaren nach. Der Austritt der feindispersen niedermolekularen Albumine aus den Gefäßen wäre wesentlich leichter möglich als der der größermolekularen Globuline.

Der Speicherort des Eiweißes in der Zelle sind die Mitochondrien (256 m). Die Befunde über deren Strahlenempfindlichkeit gehen weit auseinander. U.a. fand U. Feine (1957, 1959) (57, 58) bei isoliert bestrahlten Rattennieren erst bei Dosen über 6 ooo R und nach längerer Latenzzeit eine Schwellung und einen körnigen Zerfall der Mitochondrien. E. Scherer und K. Voelker (196o) (211) dagegen, die das Farbstoffbindungsvermögen isolierter Lebermitochondrien nach Bestrahlung untersuchten, halten eine Strukturschädigung der Mitochondrien für eine der frühesten morphologisch faßbaren Strahlenschädigungen der Warmblüterzelle.

Ionisierende Strahlen können aber auch über eine Enzymschädigung beim Bluteiweiß wirksam werden. Auf die Grundvoraussetzung eines unversehrten Fermentsystems für die Proteinsynthese geht K.W. Peters (196o) (177) im einzelnen ein. H. Ewerbeck (1951) (56) nimmt anhand seiner Untersuchungen an, daß die Produktion der Albumine in der Leber zu einem großen Teil auf Kosten der Globuline stattfindet, die ihr mit dem Pfortaderblut zuströmen. Diese

Zusammenhänge machen eine gestörte Leberfunktion als Ursache für die strahlenbedingten Bluteiweißverschiebungen so gut wie sicher. Es kann direkt die Albuminsynthese gestört sein, so daß der Globulinspiegel auch nach der Leberpassage unverändert bleibt; oder aber es ist die Mobilisierung und Ausschwemmung des vorhandenen Depotalbumins blockiert, was ebenfalls zur indirekten Globulinvermehrung und zur Erniedrigung der Albumine im strömenden Blut führen würde. Andere Organe treten als Albuminspender weit in den Hintergrund. Wie S. Kusano (1938) (136) zeigen konnte, verfügt noch die Niere über gewisse Albuminreserven. Die Skelettmuskulatur dagegen kann nur Globuline zur Verfügung stellen. I. CH. H. Verschure und L.W. Janssen (195o) (235) geben ebenfalls einen Überblick über Leberfunktion und Serumproteinverteilung.

Die Bildung der Globuline ist noch weniger geklärt (55 c, 256 l). Als Entstehungsort wird von zahlreichen Autoren das retikuloendotheliale System angenommen. H. Heinlein (1943) (88) gibt eine entsprechende Übersicht. Die Bluteiweißverschiebungen beim Plasmocytom lenkten die Aufmerksamkeit speziell auf die retikulären Plasmazellen des Knochenmarks und der Lymphknoten, was viele Untersucher veranlaßte, sie als Bildungsstätte der Globuline anzusehen, so u.a. H. Dubois - Ferrière (1943) (41), H. Fleischhacker (194o) (61, 62), K. Rohr (1938) (194) und E. Undritz (1938) (234). E. Letterer (1959) (151) betrachtet die retikulären Plasmazellen des Knochenmarks und der Lymphknoten als Differenzierungsformen der Retikulumzellen und somit als Abkömmlinge des primitiven retikulären Gewebes. Es gibt aber auch beachtliche Einwände, die auf alle Fälle gegen eine alleinige Bildung der Globuline in diesen Zellen sprechen. Diese Gegenargumente zählen F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 h) sowie auch B. Schuler (1957) (219 b) auf.

Die Bildung der Gamma-Globuline verlegen eine Reihe von Autoren in das lymphatische Gewebe und hier vor allem in die Lymphozyten (55 c).

S. Roberts und Mitarbeiter (1948) (191) und A. Whith und T.F. Dougherty (1954) (249) konnten in Lymphozytenextrakten vor allem Gamma-Globuline elektrophoretisch nachweisen. W.E. Ehrich (1955) (44) dagegen nimmt an, daß die Lymphozyten die Gamma-Globuline nur speichern und transportieren, daß ihre Produktion aber von den Plasmazellen durchgeführt wird. Die Gamma-Globuline sind die einzige Globulinfraktion, die in der akuten Phase nach Bestrahlung regelmäßig abnimmt, abgesehen von einem initialen Anstieg, der am 1. Tag nach der Bestrahlung auftreten kann. Im Gegensatz zu den Lymphozyten mit ihrer hohen Strahlensensibilität werden die Retikulumzellen des retikuloendothelialen Systems durch U. Feine und O. Hug (1957) (58) als strahlenresistent eingestuft. Auch wenn die Lymphozyten nur als Gamma-Globulin-Speicher anzusehen wären, stünde als Folge des Lymphozytenschwundes ein Gamma-Globulin-Abfall zu erwarten. Nimmt man die Lymphozyten aber als Entstehungsort der Gamma-Globuline an, so könnte ihre hohe Strahlensensibilität mit der durch die Globulinbildung verknüpften hohen synthetischen Aktivität zusammenhängen (58).

Erwähnenswert ist, daß die Gamma-Globuline auch schon bei Bestrahlung von Seren in vitro abnehmen.

Die Alpha-2-Globulin-Zunahme ist bei allen bestrahlten Tieren deutlich; bei den mit LH behandelten Ratten ist sie sogar erheblich. Die Alpha-1-Globuline verhalten sich nicht so geschlossen; vor allem fällt die Abnahme bei den unter Sieb bestrahlten Tieren auf. Nach F. Wuhrmann und Ch. Wunderly (1957) (256 a) hat die Alpha-2-Globulin-Zunahme durchaus unspezifischen Charakter und tritt immer dann auf, wenn Änderungen oder Störungen im Zelleiweißstoffwechsel vorliegen. Somit weist die Alpha-Globulin-

Fraktion auf eine enge Beziehung zwischen Gewebs- und Serumeiweiß hin. Nach P.G.Scheurlen (1955) (214) führt nur ein dynamischer Krankheitsverlauf zu einer Alpha-Globulinzunahme. H.H.Märki (1958) (159) berichtet über die Hypothesen einer Beeinflussung des Verhaltens der Alpha-Globuline durch verschiedene Gewebefaktoren. F.Seibert und Mitarbeiter (1947) (196), M.F.Jayle und M.F.Jayle mit G.Boussier (1956, 1954) (1o7, 1o8) sehen die Quelle für die Alpha-Globuline in der Bindegewebsgrundsubstanz des zerfallenden Gewebes. Im Zusammenhang mit den Befunden nach Bestrahlung ist es gerade interessant, daß allgemeine Krankheitsprozesse, die mit Gewebedestruktion einhergehen, zur Alpha-Globulin-Erhöhung führen. B.Schuler (219 b) zählt eine ganze Reihe von entsprechenden Schädigungen auf: Verbrennungen, Verbrühungen, Frakturen, Abszesse und nicht zu vergessen das Crush'-Syndrom.

Die Ergebnisse nach Ganzkörperbestrahlung sprechen nicht gegen die Hypothese, durch Zerfall entstehende Gewebefaktoren für den Alpha-Globulin-Anstieg verantwortlich zu machen. Vor allem könnte diese Annahme auch die ganz erheblich geringere Alpha-Globulin-Zunahme nach Siebbestrahlung erklären. Für die Steigerung der Alpha-2-Globulin - Werte nach LH-Gaben müßte man dann eine eventuelle zusätzliche Gewebsschädigung erörtern.

Auch die Beta-Globuline aller bestrahlten Tiere nehmen gleich nach Versuchsbeginn zu. Ihre Vermehrung tritt in den allermeisten Fällen gleichzeitig mit einer Alpha-2-Globulin-Zunahme auf (256 f, 161). Im Gegensatz zur Alpha-1- und Alpha-2-Globulin-Fraktion scheint aber die Beta - Globulin-Fraktion in ihrer Reaktion träger zu sein; außerdem wird sie auch nicht durch die LH-Applikation in dem Maße wie die Alpha-Globulin-Fraktionen betroffen. Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Beta-Globuline unter Siebschutz: Hierbei ist eine deutlich stärkere Zunahme zu beobachten als ohne Sieb. In Serie VI ist diese Zunahme sogar stärker ausgeprägt als diejenige der Alpha-

2-Globuline. Serie VII b zeigt zwar eine gleichgroße Beta-Globulin-Zunahme wie Serie VI. In diesem Falle liegen aber die Alpha-2-Globulinwerte aufgrund der LH-Behandlung wieder wesentlich höher als die der entsprechenden Kochsalzkontrollen (Serie VI). Dieses Verhalten zeigt, daß sich in dieser Fraktion am ehesten Unterschiede im Bezug auf die Durchführung der Bestrahlung ausdrücken. Auf Beziehungen zwischen Strahlenqualität und der Reaktion der Beta-Globuline hat K.W. Peters (1960) (177) bereits hingewiesen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen kommt ein Hauptvorteil des Papierelektropherogramms - nämlich seine Bewertung als laufende Untersuchungsmethode (17) - leider nur sehr unvollständig zur Geltung, weil ja die meisten Tiere die perakute Phase gar nicht überstanden.

Die 3 länger lebenden Tiere sind:

1) Ein mit Kochsalzlösung gespritztes, ohne Sieb bestrahltes Tier aus der Serie IV b, das 11 Tage überlebte,
2) das mit LH behandelte, ohne Sieb bestrahlte Tier aus der Serie V c, das die ganze Versuchsdauer überlebte,
3) und ein mit LH behandeltes und unter Siebschutz bestrahltes Tier aus der Serie VII b, welches 12 1/2 Tage überlebte.

Grundsätzlich zeigen diese 3 Tiere für die perakute Phase des Strahlensyndroms die gleiche Dysproteinaemie wie die sofort gestorbenen Tiere. Nur im Falle der Gamma-Globuline fällt auf, daß diese für das Tier aus IV b die ganze Zeit über unverändert bleiben. Bei Tier V c nehmen sie dagegen sofort rapide ab. Tier VII b zeigt nach auffallendem initialem Anstieg der Gamma-Globuline einen steilen Abfall, dem zwischen dem 7. und 11. Tag p. r. ein erneuter Anstieg auf + 65 % folgt.

Bei Tier IV b erholt sich das Serumeiweißbild nicht. Die Dysproteinaemie behält ihren akuten Charakter. Es stirbt nach 11 Tagen. Bei Tier V c und VII b sind Tendenzen zur

Normalisierung des Bluteiweißbildes da. Die Dysproteinaemie scheint in eine chronische Phase überzugehen (21, 151). (S. Abb. 4).

Auffallend ist es, daß die Normalisierung des Bluteiweißbildes bei dem Tier der Serie VII b bereits viel früher erreicht wird (am 11. Tag p. r.) als bei dem Tier der Serie V c. (Am 18 Tag p.r.). Trotzdem ist das Tier von VII b schon am 12. Tag p.r. gestorben, während das Tier von V c überlebte.

Die Ursache für die schnellere Normalisierung des Bluteiweißbildes ist hauptsächlich in dem Umstand zu suchen, daß unter Siebschutz der Umfang der strahlenbedingten Dysproteinaemie geringer ist als bei der einfachen Ganzkörperbestrahlung. Diesen Befund zeigen ja auch die in der gleichen Serie zeitiger verstorbenen Tiere. Außerdem könnte ein durch Siebbestrahlung geringerer Gewebezerfall mit verantwortlich sein für die schnelle Normalisierung der Dysproteinaemie, da noch regenerationsfähiges Gewebe vorhanden ist. Ob aber das Tier VII b seine Reserven tatsächlich dem Siebschutz verdankt, ist zweifelhaft; denn bei den in dieser Arbeit eingestrahlten Dosen haben auch die relativ geschützten Bezirke schon längst ihre normale Funktionstüchtigkeit verloren. Dafür sprechen vor allem die Befunde des korpuskulären Blutbildes. Sie zeigen bei beiden Bestrahlungsarten ein gleiches Ausmaß der Schädigung. Außerdem zeigt das Tier der Serie VII b gegenüber dem Tier der Serie V c weder eine frühere noch eine stärkere Erholungstendenz.

Das Zustandekommen der Veränderungen im korpuskulären Blutbild ist im Gegensatz zum Bluteiweißbild weitgehend geklärt. Für das periphere Blutbild nach 1 Bestrahlung sind zwei Faktoren ausschlaggebend:

1) Die mittlere Lebensdauer der Zellen im strömenden Blut und vor allem
2) die Strahlensensibilität der entsprechenden Knochenmarksmutterzellen (154 c). Über die Empfindlichkeit

der einzelnen Knochenmarkselemente hat R. Bauer (8) eingehend berichtet.

Außerdem wird das korpuskuläre Blutbild in der initialen Phase auch noch im Sinne des Selye'schen allgemeinen Adaptationssyndroms beeinflußt. Die plötzliche Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen macht W. Lorenz (1957) (155d) u.a. für den rasch einsetzenden Lymphozytensturz verantwortlich. Auf alle Fälle geht der passagere Granulozytenanstieg in den ersten Stunden nach einer Bestrahlung auf Kosten der allgemeinen Reaktion. Der Granulozytenanstieg ist als Frühsymptom bekannt und vielfach beschrieben (1o1, 1o3, 129, 13o, 155 a).

R. Stodtmeister und H.J. Thom (1959) (229) halten die Höhe dieses Anstieges für einen Maßstab der Schwere einer Strahlenschädigung. E. Koch und Th. Hornykiewytsch (1958) (125) haben den von der Strahlendosis abhängigen Leukozytenabbau untersucht.

Beziehungen zwischen dem Verhalten des Bluteiweißbildes und dem der korpuskulären Blutelemente konnten im Rahmen dieser Arbeit nur während der akuten Phase der Strahlenkrankheit untersucht werden, da ja die hohe Bestrahlungsdosis den frühen Tod der allermeisten Tiere bewirkte.

Eine hohe Alpha-2-Globulin-Fraktion, wie sie in der akuten Phase der Strahlenkrankheit besteht, findet man ebenfalls bei Entzündungen mit einer Neutrophilie verknüpft (159).

Wie schon an anderer Stelle erörtert wurde, scheinen vor allem Beziehungen zwischen den Lymphozyten und den Gamma-Globulinen zu bestehen. Der bald nach der Bestrahlung einsetzende Abfall der Gamma-Globuline folgt dem völligen Verschwinden der Lymphozyten aus dem peripheren Blut. Für die beginnende Regeneration zeigen ebenfalls Lymphozyten und Gamma-Globuline deutliche Parallelen (s. Tier V c).

Die Frage, in wie weit die starke Gamma-Globulin-Abnahme

beim Strahlensyndrom durch Stress bedingt ist, steht noch offen. Auch in der Frühphase von Infektionskrankheiten (256 p) kann z.B. eine durch Stress verursachte vorübergehende mäßige Gamma-Globulinabnahme auftreten. P.G. Scheuerlen (1955) (214, 256 q) vermutet zwischen Alpha- und Gamma-Globulinen eine regulative Beziehung, die aber noch nicht näher geklärt ist.

Die Veränderungen des roten Blutbildes nach Bestrahlung sind in ihrer Tendenz denen des weißen Blutbildes gleichgeartet; sie zeigen auch innerhalb der einzelnen Versuchsserien einheitliches Verhalten. Lymphozyten, Granulozyten und ges. Leukozyten erreichen bereits zwischen dem 1. und 4. Tag p.r. ihr Minimum (o - 1o % des Normalwertes), während bei den Erythrozyten auf Grund ihrer längeren Lebensdauer die Abnahme erst am 11. Tag p.r. ihren Tiefpunkt erreicht (1o - 15 % des Normalwertes). Gleichsinnig erfolgt die Senkung des Hb-Gehaltes und des Haematokrits.

Das Körpergewicht, welches gewissermaßen als Ausdruck der Summe aller Schäden gewertet werden kann, zeigt für alle bestrahlten Tiere eine Abnahme bis zum 4. oder 7. Tag p.r. Auch das überlebende Tier von V c erlitt einen 2o %igen Gewichtsverlust, der bis zum Versuchsende erhalten blieb. Bei der Begutachtung der relativen Organgewichte interessierte besonders die Milz als vorwiegend lymphatisches Gewebe.

Bei allen bestrahlten Tieren liegen die relativen Milzgewichte (Milzgewicht : Körpergewicht) auffallend niedrig (um 38 - 73 % unter Normalwert; s. Abb. 5). Das einzige die Bestrahlung überlebende Tier (V c) zeigt eine relative Milzgewichtsabnahme von nur 2o %. Dies läßt eine bereits stattgefundene Regeneration vermuten. Vielleicht war das Tier aber auch von vornherein strahlenresistenter. Einzelbeispiele zeigen nun, daß Tiere trotz normaler und übernormal guter relativer Organgewichte schon in den ersten Tagen p.r. sterben können.

Die Siebbestrahlung zeigt gegenüber der einfachen Bestrahlung keinen Unterschied im Verhalten der relativen Organgewichte, obwohl eine räumliche Fraktionierung der Strahlung noch bis zur Bauchseite der Ratte zu erwarten war. Piller (178) berichtet 1960 über Siebmusterbefunde an Rattennieren und Milz. Selbst Monate später konnte er noch regelmäßg angeordnete, punktförmige Narben nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die von Piller angewandten Siebbedingungen gewählt; nur die Röntgendosis wurde von 3 600 R auf 5 300 R erhöht.

Einer der vielen möglichen Faktoren, die die Strahlenwirkung beeinflussen, ist die Ausgangslage des Organismus. Diese Tatsache ist durch die Strahlentherapie schon lange bekannt. So fand J.H. Gombert 1952 (72), daß ein Abfall der Albumine nur bei schlechtem Allgemeinzustand bestrahlter Patienten eintritt. Peters teilte 1960 (177) die Durchschnittswerte der an 100 gesunden, unbehandelten, erwachsenen Ratten ermittelten Bluteiweiß- und korpuskulären Blutbilder mit. Diesem "Normalschema" wurde ein 2. Schema gegenüber gestellt, welches nur aus den Ausgangswerten der nach Ganzkörperbestrahlung überlebt habenden Tiere gebildet wurde.

Die Ausgangswerte der 3 Tiere, welche in den vorliegenden Versuchen die Bestrahlung am längsten überlebten, (IV b, 11 Tage; V c, 28 Tage und VII b, 12,5 Tage) zeigen nun eine gute Übereinstimmung mit dem von Peters aufgestellten zweiten Blutbildschema.

In der vorliegenden Arbeit wurden sehr hohe Strahlendosen verabreicht. Die Folge davon war ein rasches Absterben der Tiere, so daß die Veränderungen der Blutbilder nur über kurze Zeit beobachtet werden konnten.

Dosisuntersuchungen anderer Autoren brachten die Erfahrung, daß die Eiweißveränderungen proportional mit der Erhöhung der Strahlendosen zunehmen (Bauer, 11; Peters, 177).

Bei 3oo - 6oo R Rö sind keine nennenswerten Veränderungen des Bluteiweißbildes zu beobachten.

Nach 85o - 1 ooo R Rö Ganzkörperbestrahlung zeigen sich exzessive Schwankungen im Bluteiweißbild und korpuskulären Blutbild. Nach Peters sind sie als Überschneidung von Schädigung und Regeneration zu deuten.

Bei 1 ooo R Rö sind die Ergebnisse einheitlicher, also lediglich der Ausdruck einer Schädigung, da praktisch keine Regeneration mehr stattfindet.

Bei 1 2oo R Rö ist die Schädigung so groß, daß selbst nach Benutzung verschiedener Strahlenarten (Röntgen- und Elektronenstrahlen) kein Unterschied zu sehen ist.

Wurden 3 6oo R Rö durch ein Sieb mit einem Öffnungsindex von 1 : 2 eingestrahlt, womit eine Wirkungsdosis von 1 2oo R Rö angestrebt werden sollte, so überlebte die Mehrzahl der Tiere. Die Dysproteinaemie war geringer ausgeprägt; die Schädigung des Blutzellbildes zeigte protrahierten Verlauf mit anschließend annähernder Erholung (Bauer, Piller und Schneider (1956) (11)).

Den 5 3oo R Rö, wie sie in der vorliegenden Arbeit zur Siebbestrahlung verwendet wurden, ist nach Bauer, Breitling und Peters (1959) (9) unter Berücksichtigung der Verzerrung des Siebgitters und der sich dadurch zur Peripherie hin elliptisch formenden Sieblöcher eine Wirkungsdosis von etwa 1 3oo R Rö gleichzusetzen. Die Einstrahlungsdosis liegt dabei schon so hoch, daß selbst die "geschützten" Bezirke mit einer Dosis von etwa 8oo R Rö belastet werden. Eine räumliche Fraktionierung der Strahlen dürfte dadurch nicht mehr wesentlich sein. - Die Ursache der geringeren Dysproteinaemie könnte deshalb z.B. auch eine durch längere Einstrahlungszeit entstandene zeitliche Protrahierung sein. Es fehlt aber die Bestätigung durch weitere Versuche. Während über die Teilkörperbestrahlung und die räumliche Fraktionierung sehr viel geschrieben wurde (O. Hug, 1959; 1oo), ist der Zeitfaktor in der Literatur noch sehr wenig diskutiert worden.

Eine zeitliche Protrahierung gegenüber der Röntgenbestrahlung geschieht z.B. auch, wenn man die gleiche Wirkungsdosis mit Elektronen oder ultraharten Strahlen erzielt. Peters zeigt in seinen Versuchen (177), daß bei einer Wirkungsdosis von 1200 R die Dysproteinaemie für beide Strahlenarten gleich ist, aber eine Erhöhung der Beta-Globuline nach Elektronenbestrahlung erfolgt. Der gleiche Effekt tritt auffallenderweise auch nach Siebbestrahlung auf, ebenso nach ultraharter Röntgenbestrahlung mit 850 R.

IV. Diskussion über die Verwendbarkeit von LH bei der akuten Strahlenkrankheit.

Beim Vergleich der Wirkung zwischen Arzneimittel und ionisierenden Strahlen hebt F.Ellinger (1955) (49) als grundlegensten Unterschied den Angriffspunkt an der Zelle hervor. Stoffliche Toxine, gleich welcher Art, werden resorbiert und dringen vom extrazellulären Raum aus ins Zellinnere. Für Strahlen dagegen fallen sämtliche Gewebsschranken weg; sie wirken als universelles Protoplasmagift. Diese Tatsache läßt die Schwierigkeiten ahnen, die sich jedem Versuch, Strahlenwirkungen auf biologischer Grundlage zu beeinflussen, entgegenstellen. Trotzdem gelingt es, durch die Verabfolgung von Schutzsubstanzen vor der Bestrahlung, die Reaktionskette schon früh zu durchbrechen, die von der Absorption der strahlenden Energie bis zur Manifestation des Strahlenschadens in irgendeiner Form reicht. H.M.Patt und seinem Arbeitskreis (175, 176) gelang es 1949 erstmals, mit Cystein einen Strahlenschutz wirksam zu demonstrieren. Inzwischen ist eine große Zahl weiterer Schutzsubstanzen, zum Teil auch ohne Sulfhydrilcharakter, von vielen Autoren beschrieben worden (5b, 6, 80, 81, 82, 99, 123). Der Mechanismus der Schutzwirkung von Strahlenblockern ist Gegenstand verschiedener Hypothesen (5e, 123, 142). Wettbewerb mit den freien Radikalen, mögliche Reaktivierung von Enzymen oder reversible Blockierung aktiver oder aktivierender Enzymgruppen, z.B. in Form einer Komplexbildung, werden als denkbare Wirkungsmechanismen diskutiert. D.Hofmann und

Mitarbeiter (1955) (99) halten eine komplexe Form der Cysteinschutzwirkung für wahrscheinlich.

Strahlenschutzsubstanzen, wie auch andere Maßnahmen, welche den Stoffwechsel drosseln, haben zwei Merkmale gemeinsam:

1.) sie sind bei prophylaktischem Gebrauch fähig, den Reaktionsverlauf kausal zu beeinflussen;
2.) bei therapeutischer Anwendung nach Bestrahlung sind sie wirkungslos.

Aus diesem Grund wird besonders in der Strahlenbiologie zwischen prophylaktischer Schutzwirkung und therapeutischer Wirksamkeit klar unterschieden (R.Latarjet und L.H.Gray, 1954) (150).

Eine spezifisch wirksame Therapie des Strahlensyndroms mit kausalen Ansatzpunkten gibt es noch nicht, obwohl dieses Problem vielseitig diskutiert wurde. Wegen der zahlreichen Symptome der akuten Strahlenkrankheit müssen die therapeutischen Maßnahmen möglichst weit gespannt werden; daher ist eine umfassende Substitutionstherapie das Mittel der Wahl. Dabei sollen die Regenerationsvorgänge des geschädigten Organismus beschleunigt oder wenigstens Voraussetzungen dafür geschaffen werden. Das wird angestrebt durch:

1.) Mittel, die den geschädigten Stoffwechsel insgesamt wieder normalisieren sollen; sie wirken organunspezifisch;
2.) organspezifisch wirkende Substanzen, die z.B. das Hypophysen-Nebennieren-System, die Leber oder die Milz individuell stützen sollen.

L.O.Jakobsen (1o4, 1o5) brachte 1949 und 1950 die ersten Ergebnisse über die Wirkung des Milzschutzes. Sie regten zu den vorliegenden Arbeiten an.

In zahlreichen Arbeiten wurde die Wirksamkeit von Organtransplantationen, von Organ-Homogenaten und Gewebsextrakten getestet (37, 38, 115, 146). Es wird dabei die Frage aufgeworfen, ob ein evtl. wirksamer Faktor zellulärer oder humoraler Natur sei (7, 1o2, 138, 2o3, 2o4).

H. Hartweg zeigt, wie vielseitig das ganze Problem ist (1954, 1956, 1957) (78, 82, 83). L.J. Cole und M.E. Ellis (1952 und 1954) (37, 38) behandelten die von ihnen verwendeten Homogenisate mit Enzymen, um über den wirksamen Bestandteil Einzelheiten zu erfahren.

Trypsin als allgemein proteolytisches Ferment wirkte auf die Homogenisate inaktivierend; ebenso verhielt sich die Desoxyribonuklease, nicht aber die Ribonuklease. Durch diese Experimente wurde der wirksame Bestandteil als DNS-Proteinkomplex gekennzeichnet.

Die Hemmung der DNS-Synthese ist als der zur Zeit faßbare, wesentliche, primäre, biologische Vorgang beim Zustandekommen eines Strahlenschadens anzusehen, wie H. Hobitz (1957) (93) feststellt. Dies konnten vor allem auch Versuche mit radioaktivem C^{14} bestätigen, die A. Forssberg und G. Klein (1954) (67, 119) am Ascitestumor der Maus durchführten. Der Protein-, der Kohlenhydrat- und Phosphatstoffwechsel ist nicht oder nur unerheblich gestört. Deshalb vermutet man, daß die Hemmung der DNS-Synthese entweder auf einer Blockierung der Purinsynthese beruht, oder aber daß nach Bestrahlung die Einzelmoleküle von Pentose, Base und Phosphat nicht mehr zum DNS-Molekül zusammengefügt werden können. G.von Hevesy (1954) (91) weist nämlich auf die Tatsache hin, daß die DNS-Synthese auch dann verringert bleibt, wenn mit C^{14} markiertes Adenin zugeführt wird.

In der vorliegenden Arbeit sollte besonders die Funktion der Leber während des Strahlensyndroms beleuchtet werden. Es bestand die Vorstellung, daß eine Substitutionstherapie gerade dieses Organs mit seiner zentralen Bedeutung sehr wesentlich sein könnte. Da Prohepar als Leberhydrolysat in der Lebertherapie bekannt geworden ist, kam es zur Anwendung.

Die Leber gibt beim akuten Strahlensyndrom vielschichtige Probleme auf. Sie ist einer der bevorzugtesten Manifestationsorte der Stressreaktion; es ist somit verständlich, daß

sich eine Ganzkörperbestrahlung im Gegensatz zu lokaler Organbestrahlung bei ihr sehr viel heftiger auswirkt (184a).

Eine typische Stressreaktion ist die nach Bestrahlung in der Leber auftretende Fettinfiltration; sie wird als Folge der überschießenden Glukocorticoidausscheidung erklärt (5 h). G.v.Hevesy (1954) (91) hat die Störung des normalen Fettstoffwechsels in der Leber schon Minuten nach einer massiven Bestrahlung, bei der C^{14} als Indikator verwendet wurde, nachweisen können.

Rein morphologisch gilt die Leber im allgemeinen als relativ strahlenresistent (58, 1oo, 184). Der hauptsächlichste Grund dafür dürfte die große Regenerationsfähigkeit sein, die die Leber ohnehin besitzt. Auch die relativ niedrige Sauerstoffspannung des Lebergewebes und eine Polyploidie der Leberzellkerne, wie sie z.B. für erwachsene Ratten bestätigt ist, könnte eine Rolle spielen.Beachtenswert ist vielleicht auch der Umstand,daß ein Leberferment in der Lage ist, aus Pantothen Cysteamin abzuspalten, das somit in der Leber immer in einer gewissen Konzentration vorhanden ist.

Im Gegensatz dazu kommt E.Scherer (1956) (2o9, 210) auf Grund neuerer zytologischer und karyometrischer Untersuchungen zu der Feststellung, die Leber sei ein in hohem Grade strahlenempfindliches Organ. Er untersuchte das Farbstoffbindungsvermögen isolierter Lebermitochondrien nach Bestrahlung und hält eine Strukturschädigung der Mitochondrien für eine der frühesten morphologisch faßbaren Strahlenschädigungen der Warmblüterzelle (1960) (211). Auch die Befunde von F.G.Sherman und A.Forssberg (1954) (2oo) sprechen für eine hohe Strahlenempfindlichkeit der Leber. Mit P^{32} zeigten sie, daß die Permeabilität an Leberkapillaren und Leberzellmembranen nach der Bestrahlung erhöht ist.

Die Beeinträchtigung der Leberfunktion durch die Bestrahlung ist schon seit langem Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. 1926 berichtete H.Bromeis (34) über temporäre Urobilinogenbefunde nach Röntgenbestrahlungen bzw. Durchleuchtungen.

1932 hat A. Beutel (3o) diese Befunde überprüft. Für das Zustandekommen einer Bilirubinaemie nach Bestrahlung zieht er zwei Möglichkeiten in Betracht, nämlich daß, erstens die direkt gschädigte Leber das normale Angebot nicht mehr bewältigt, bzw. daß zweitens die Leber indirekt in ihrer Funktion gestört wird. R. Abderhalden (194o) (1) fand noch nach Verabfolgung einer einmaligen Dosis von 33o R auf die Leber eine Störung der normalen Leberfunktion, die er durch den Nachweis organspezifischer Proteinasen im Harn feststellte. In neuerer Zeit hat vor allem K. Fochem (1957) (63) mit der Bromsulfateinprobe eine eindeutige Parenchymschädigung der Leber nach Rö.-Bestrahlung aufgezeigt. Außerdem weist vor allem die Albuminverminderung, die nach Bestrahlung im Serum auftritt (11, 95, 97, 129, 231, 25o, 253), auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion hin.

Wenn H.M. Patt und A.M. Brues (1954) (175) die Kenntnis über die Wirkung der Bestrahlung auf die Leberfunktion als unklar und unvollständig bezeichnen, so können sie damit nur die Beeinträchtigung durch die direkte Strahlenwirkung meinen; denn eine Schädigung der Leberfunktion steht außer Zweifel. Alle höher molekularen Stoffe,die, durch die Bestrahlung freigesetzt, im Blut kreisen, überschwemmen die Leber und wirken dadurch schädigend, da sie den Grad der Entgiftungsfunktion, den die Leber hat, überfordern.

Aus allen diesen Tatsachen geht die große Bedeutung hervor, die einer intakten Leberfunktion für die Erholungsvorgänge nach Bestrahlung zukommt. Daher wird die Unterstützung der Leberfunktion nicht nur beim Strahlenkater, sondern auch beim akuten Strahlensyndrom als aussichtsreiche Therapiemöglichkeit angesehen.

Desoxycorticosteron und Vitamine des B-Komplexes beeinflussen den Glykogengehalt der Leber (121, 122, 124) und werden ganz allgemein zur Leberschutztherapie verwendet. F. Ellin-

ger (1948, 1949, 1952, 1955) (45, 48, 5o, 51) untersuchte die Wirkung von Desoxycorticosteron auf die Mäuseleber nach Ganzkörperbestrahlung.

Vitamin B_1 wurde schon 1937 von C.L. Martin und W.H. Moursund (16o) zur Behandlung der Strahlenkrankheit eingesetzt.

K. Sponheimer (2o5) berichtete 1938 über drei Fälle von Strahlenkater, die durch Betabion-forte-Injektionen günstig beeinflußt wurden. Die B-Vitamine kommen jetzt vor allem zusammen mit anderen Vitaminen in Form von Kombinationspräparaten zur Anwendung, z.B. als Nicalzon (195). A. Gregl (1958) (74) berichtet über Leberschutztherapie beim Strahlensyndrom mit dem Präparat Essentiale 3o3, das eine Kombination zwei- und dreifach ungesättigter Fettsäuren mit Faktoren des Vitamin-B-Komplexes und Vitamin C und E darstellt. Auch die Lebertherapie mit Laevulose wird beim Strahlensyndrom durchgeführt, wie die Veröffentlichungen von K. Stuhlfauth (1958) (23o) und K. Fochem (1954, 1955) (64, 65) zeigen.

Eine Schutzwirkung von LH, selbst wenn es, wie bei den vorliegenden Versuchen, erstmalig vor der Bestrahlung injiziert wurde, war nicht zu erwarten. Sollten im LH neben den Purinkörpern Adenin, Hypoxanthin und Xanthin möglicherweise auch Aminosäuren mit freien SH-Gruppen vorliegen, so ist deren Konzentration viel zu gering, um wirksam werden zu können. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeit von J. Jessberger (1956) (1o9) verwiesen, in welcher das Verhalten der freien Sulfhydrylgruppen während und nach der Infusion von LH untersucht wurde. Bei Gesunden wurde kein Unterschied festgestellt. Leberkranke hingegen reagierten mit einem Abfall der freien Sulfhydrylgruppen unter LH-Gaben. Auch H. Langendorff und Mitarbeiter (1954) (147) konnten mit LH keinen signifikanten Schutzeffekt nach Bestrahlung feststellen.

LH besitzt neben der organspezifischen Wirkung auf die Leber eine allgemeine, durchaus unspezifische Wirksamkeit. W. Eger (1956) (42, 43) bezeichnet die Frage der Spezifität von Organextrakten als noch völlig offen. Die unspezifische Wirkung von LH zeigen u.a. die Ergebnisse der Arbeiten von H.P. Wachter und G. Stille (1953, 1955) (227, 238, 239) über den günstigen Einfluß des Mittels bei der Diphtherie-Intoxikation des Meerschweinchens. Außerdem fanden H.P. Wachter und G. Stille (1953, 1954) (227, 237, 239) eine günstige Wirkung von LH auf den Ablauf allgemeiner Infektionen sowie auf die Wundheilung. Diese Ergebnisse stehen mit den Befunden C.H. Schwietzers (224) in Einklang, wonach Adenin nach Applikation nicht abgebaut, sondern direkt in die Nukleinsäuren des Zellkerns eingebaut wird, wie auch schon R. Schubert und Mitarbeiter (1949, 1950) (217, 218) berichteten. Diese Zusammenhänge waren es u.a., die LH für eine Verwendung beim akuten Strahlensyndrom so vielversprechend erscheinen ließen. Aber die Verhältnisse, die im Organismus nach einer Ganzkörperbestrahlung herrschen, sind gänzlich anderer Art als nach einer Infektion oder auch nach künstlich gesetzten Wunden. Aus den Untersuchungen von G. v. Hevesy (1954) (91) geht dies klar hervor.

In seiner abschließenden Veröffentlichung über die Verwendung von LH beim akuten Strahlensyndrom kommen auch H. Langendorff und Mitarbeiter (1954, 1957) (145, 146) zu einem negativen Urteil, obwohl sie bei Dosen von 850 R eine signifikante Erhöhung der Lebensrate unter LH-Behandlung feststellen konnten. Sie vermuten eine gewisse Eigentoxizität des Präparates, die durch die umfangreichen Blutuntersuchungen dieser Arbeit etwas näher präzisiert werden konnte. Bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Bestrahlungsdosen bleibt selbst ein Effekt auf die Überlebensrate völlig aus. Das macht deutlich, daß zwar einerseits die LD_{100} vom methodischen Standpunkt aus klare Verhältnis-

se schafft, andererseits aber bei ihr auch der Dosisbereich verlassen ist, wo eine Substitutionstherapie überhaupt noch einen wirksamen Ansatzpunkt findet (145, 146). Dieser Einwand wird spätestens beim Auftreten des Konstanzbereichphänomens zu beachten sein. Trotz anderer Schwierigkeiten scheint deshalb der subletale Dosisbereich für die Erprobungen therapeutischer Maßnahmen der rechte zu sein.

Für den klinischen Gebrauch werden Leberextrakte wie Leberhydrolysate zur intravenösen Verabreichung nur bei chronischen Krankheitsbildern wie bei chronischer Hepatitis und bei verschiedenen Arten der Leberzirrhose empfohlen. Innerhalb diese Bereiches wird ihre Anwendung durchaus als erfolgreich begrüßt. So äußerten sich u.a. H. Kalk (1953, 1954) (111, 112), H. Kalk und E. Wildhirt (1952) (113), H.A. Kühn und G. Mehnert (1954, 1956) (134, 135), G. Harrer (1959) (77), W. Boecker (1956) (33) und K. Weithaler (1956) (244). Gleichzeitig wird aber die unbedingt nötige, oft monatelange Behandlungszeit betont, um zu einem günstigen Ergebnis zu kommen. Ob ein positiver Einfluß der Behandlung auf die Bluteiweißkörper angenommen werden kann, ist zweifelhaft. R. Noelle (1953) (17o) und W. Boecker (1956) (33) berichten über eine Besserung des Bluteiweißbildes nach monatelanger intensiver Therapie. K. Weithaler (1956) (244) konnte eine solche ebenfalls in einigen Fällen beobachten. F. Rausch und A. Lünenborg (1953) (19o) wie auch H. Kalk und E. Wildhirt (1952) (113) stehen vor allem einer Besserung des Albumingehaltes kritisch gegenüber. Im Hinblick auf das akute Strahlensyndrom sei ganz besonders darauf hingewiesen, daß in fast allen klinischen Veröffentlichungen dringend vor einer Anwendung von LH bei allen akuten Leberaffektionen gewarnt wird, ganz besonders natürlich beim Leberkoma (113). Nur R. Noelle (1953) (17o) findet eine Anwendung auch bei akuter Hepatitis für nicht kontraindiziert. Ebenso hält er auch eine höhere Dosierung als die klinisch allgemein übliche für unschädlich.

Das akute Strahlensyndrom, unmittelbar im Anschluß an eine einmalige Ganzkörperbestrahlung mit hoher Dosis, sowie der Strahlenkater, der unter einer zeitlich fraktionierten Strahlenbehandlung auftritt, umfassen, wenn auch verschieden stark, eine akute Schädigung der Leber bzw. ihrer Funktion. Aus diesem Grunde scheint die Anwendung von LH-Injektionen wenigstens in den ersten Tagen nach einer Bestrahlung nicht ratsam zu sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen anhand des Bluteiweißbildes, daß LH eine Stressreaktion nach Bestrahlung deutlich fördert.

Umso erstaunlicher sind die Befunde, die A. Herrmann und H. Maurer (1955) (89) sowie H. Maurer und M. Ripeckyj (1956) (164) mitteilen konnten. H. Langendorff und Mitarbeiter (1952 und 1957) (142, 145) betonten in diesem Zusammenhang den großen graduellen Unterschied zwischen akutem Strahlensyndrom und Strahlenkater. Die Tierversuche von H. Maurer und M. Ripeckyj (164) zeigen einen sehr günstigen Effekt der geprüften Hydrolysate Prohepar und Hepasplen auch bei der akuten Strahlenkrankheit. Allerdings betrug bei ihnen die maximale Dosis nur 800 R. Außerdem wurden die Hydrolysate intramuskulär injiziert. Beim korpuskulären Blutbild liegen von diesen Autoren nur Werte über das rote System vor, das ja träger als das weiße reagiert. Die Serumeiweißkörper wurden nur einmal, und zwar erst zwischen dem 8. und 10. Tag p.r. bestimmt. Aus diesen Gründen ist ein Vergleich mit den Werten dieser Arbeit nicht möglich.

Eine Prüfung von LH im Tierversuch weist grundsätzliche Schwierigkeiten auf. Als Mittel, welches in der Klinik hauptsächlich nur bei chronischen Krankheitsverläufen Anwendung finden sollte, wird es im Tierversuch meistens an Modellfällen geprüft, die mehr oder weniger akuten Charakter haben. Als dies sind z.B. Vergiftungen mit Tetrachlor-

kohlenstoff (35, 227, 228), Allylformiat (117, 118), Arsenobenzol (24o), Allylalkohol (117, 118) oder Neosalvarsan (227) zu werten. So berichten A. Krautwald und Mitarbeiter (1958) (133) bei ihren Experimenten nach Tetrachlorkohlenstoff- und Allylformiatvergiftungen über eine erhöhte Letalität nach Anwendung von LH.

Die beste Methode, einen chronischen Leberschaden zu erreichen, dürfte eine Schädigung durch langanhaltende Eiweißmangelkost sein. (228). Umgekehrt kann man durch Eiweißtherapie Leberschäden auch wieder beheben. (W.Siede, 1958; 2o1). Mit Hydrolysaten ließen sich diese Schäden nunmehr günstig beeinflussen!

Als Grund, warum LH bei chronischen Leberzuständen bessere Wirkungen erzielt als bei akuten, wird ein zeitlich getrenntes Auftreten von Schädigung und Behandlung angenommen.

Die chronische Schädigung der Leber durch Eiweißmangel wird 13 - 14 Wochen vor der Behandlung eingeleitet; bei den akuten toxischen Schäden ließ man Schädigung und Therapie zusammenfallen. Letzteres könnte schon deshalb ungünstig sein, weil LH selber über eine gewisse Toxizität verfügt.

Ebenso akut dürften die Zustände nach partieller Hepatektomie sein. So stellten R. Emmerich und H. Petzold (1954) (53) bei partiell hepatektomierten Tieren fest, daß nach LH-Injektionen mit einer dem Menschen äquivalenten Dosis eine Verfettung der Leber und eine Verstärkung der bestehenden Dysproteinaemie auftritt.

W. Eger (1956) (42, 43) sieht ebenfalls die Schwierigkeiten im Tierversuch. Trotzdem glaubt er, daß die Beschränkung der Therapie mit Organauszügen auf lediglich chronische Leberschäden nicht gerechtfertigt ist. Die positive Anwendung auch bei akuten Zuständen sei lediglich eine Frage der richtigen Dosierung.

In vorliegender Arbeit soll aber weniger die Parallelität der Ergebnisse zwischen Tierversuch und klinischer Anwendung interessieren, sondern vielmehr der Grund, warum LH mit seinen im Tierversuch durchaus positiven therapeutischen Wirkungen (35, 117, 227, 228, 24o) bei der Behandlung des akuten Strahlensyndroms völlig versagt. Maßgeblich dürfte der im Gegensatz zu stofflichen Intoxikationen völlig andere Charakter der ionisierenden Strahlenschädigung sein. So kann man die Wirkung von Arzneimitteln bei Stoffwechselversagen verschiedener Genese nicht veralgemeinernd voraussagen. Die eigenen Ergebnisse sowie die in der Literatur zitierten lassen für die Therapie mit LH einige Regeln als gültig erscheinen:

1.) Der Beginn der Therapie sollte nicht unmittelbar auf die Schädigung erfolgen.
2.) Die Behandlung sollte sich über längere Zeit erstrekken.
3.) Dosierung und Art der Verabreichung müssen exakt eingestellt werden.

Damit fällt die Anwendung beim akuten Strahlensyndrom fort; denn es muß hier eine unmittelbar einsetzende und schnell wirkende Therapie (mit Strahlenschutzstoffen) erfolgen. Im Anschluß an eine solche könnte LH die Erholungsvorgänge positiv beeinflussen, da auch zu diesem subakuten Zeitpunkt noch charakteristische Schädigungen bestehen. Dies zeigen u.a. die Blutbefunde Cystein- geschützter Tiere (W. Lorenz, 1952; 153).

Es ist zwar bekannt, daß die Kombination von Schutzstoffen und anderen Arzneien nicht immer eine verstärkende Wirkung hat. Langendorff und Mitarbeiter (1954, 1957) (143, 147) berichten z.B. über eine Herabsetzung des Wirkungseffektes, wenn Cystein und Nebennierenrindenextrakt kombiniert werden. Nehmen wir aber an, daß bei LH kein ungünsti-

ger Summierungseffekt auftritt, dann stünde für die LH-Behandlung in der subakuten Phase bei den noch lebenden Tieren auch eine genügend lange Behandlungszeit zur Verfügung, um sekundäre Todesfälle vermeiden zu können. Auf gleiche Art angewandt könnte LH auch die Erholungsvorgänge nach subletaler Bestrahlung unterstützen. H. Langendorff und Mitarbeiter (1957) (145) halten LH aber auch in diesen Dosisbereichen für wirkungslos.

Es ist klar, daß die hier aufgezeigten Wirkungsmöglichkeiten durch eine große Zahl verschiedenster Präparate ebenfalls gleichartig erfüllt werden können. Die Durchsicht der Ergebnisse dieser Arbeit legt aber noch eine zusätzliche Anwendbarkeit von LH beim akuten Strahlensyndrom nahe, die zu verfolgen interessieren könnte.

Die Toxizität des Präparates - vor allem bei zu hohen Dosen - wurde ausführlich diskutiert und ist für eine therapeutische Anwendung sehr hinderlich. Gerade aber die Dosis von o,36 ml LH/1oo g Körpergewicht (Serie III b) verschiebt, wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, die Blutbefunde in die Richtung, die für eine günstige Ausgangslage charakteristisch ist. Daraus kann geschlossen werden, daß es bei einer ausgewogenen Dosierung möglich wäre, durch Vorbehandlung mit LH die Überlebenschancen der Tiere zu erhöhen. Diese Schutzwirkung würde möglicherweise auf einer Art gekreuzter Resistenz beruhen. Zwar wäre dabei eine längere Vorbehandlung im Gegensatz zu der kurzfristigen Applikation von Schutzstoffen vor einer Bestrahlung nötig. Dafür aber wäre auch der so gewonnene Schutz von erheblich längerer Dauer, als das bei der Wirkung von Schutzsubstanzen der Fall ist. H. Betz (1953) (29) berichtete anhand von Versuchen, wie gegen Strahlenwirkungen eine gekreuzte Resistenz erzeugt werden kann. Gelangt der zusätzliche Stressor dabei erst nach Bestrahlung zur Anwendung, so ist seine Wirkung negativ.

Die Behandlung mit einer durch LH erzeugten gekreuzten Resistenz könnte u.U. sinngemäß mit einer in postakuten Phasen des Strahlensyndroms einsetzenden, langfristigen LH-Applikation kombiniert werden. Der Erfolg müßte natürlich die mehr oder weniger toxischen Dosen rechtfertigen. Doch wirken sicher viele Strahlenschutzmittel noch bedeutend toxischer als LH. Schon Cystein gibt bei alleiniger Verabreichung zu einer typischen Stressreaktion Anlaß.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Es wurde an 72 Ratten versucht, das akute Strahlensyndrom nach Ganzkörperbestrahlung mit einer Wirkungsdosis von 1 2oo R Rö durch das Leberhydrolysat (LH) "Prohepar" zu beeinflussen. Die Bestrahlung erfolgte mit und ohne Sieb. Prohepar wurde täglich in den Konzentrationen von o,165, o,36 und o,625 ml/1oo g Kgw. i.v. verabreicht. Nicht bestrahlte Kontrollen erhielten die gleichen Dosen.

Wirkungskriterien waren: Körper- und Organgewichte, Überlebensrate, Serumeiweißbild, korpuskuläres Blutbild sowie Haemoglobin- und Haematokritwerte.

Ergebnisse an

A) unbehandelten Kontrolltieren
(welche anstelle von LH täglich die äquivalente Menge NaCl bekamen)

1.) Es wurden die Normalwerte der oben genannten Kriterien festgestellt, auf welche die Veränderungen, die bei den Versuchsgruppen auftraten, bezogen wurden.

B) Wirkungen durch LH ohne Bestrahlung.

2.) Die Behandlung mit o,165 ml LH gab nach Sichtung aller Kriterin keine nennenswerten Veränderungen gegenüber den Kontrollen. Daher wurde diese Dosis für die folgenden Versuchsgruppen gewählt.

3.) Ab o,36 ml LH erfolgte eine Dysproteinaemie, die im Sinne einer Stressaktion gedeutet wird.

4.) Im korpuskulären Blutbild lösen o,36 ml LH und mehr eine deutliche Granulopoese aus.

C) Wirkungen der Bestrahlungen allein.

5.) Bei einer Wirkungsdosis von 1 2oo R Rö mit und ohne Sieb starben die meisten Tiere zwischen dem 4. u. 5. Tag p.r. in der perakuten Phase des Strahlensyndroms. Nur 1 Tier erlebte den 11. Tag p.r.

6.) Die siebbestrahlten Tiere hatten keine Überlebenschancen gegenüber den offen Bestrahlten.

7.) Die Tiere beider Bestrahlungsgruppen zeigten eine Dysproteinaemie des Serumeiweißbildes, die aber bei den siebbestrahlten Tieren weniger ausgeprägt war.

8.) Das korpuskuläre Blutbild wurde bei beiden Bestrahlungsgruppen in gleicher Weise verändert. Die Zellen des weißen Blutbildes sanken sofort ab. Am 1. Tag p.r. waren keine Lymphozyten mehr nachzuweisen; am 4. Tag p.r. trat ein völliger Leukozytenschwund auf. Das rote Blutbild zeigte seine schlechtesten Werte erst am 11. Tag p.r.

D) Wirkung von LH in Kombination mit Bestrahlung.

9.) Auch bei LH-Behandlung zeigten die siebbestrahlten Tiere gegenüber den offen bestrahlten keine Überlebenschancen.

1o.) Beide Gruppen zeigten eine weitaus stärkere Dysproteinaemie, als sie bei alleiniger Bestrahlung auftrat. Besonders war die Alpha-2-Globulinzunahme wesentlich erhöht.

11.) Unter Siebschutz war die Dysproteinaemie der LH-Tiere aber geringer und wurde schneller normalisiert.

12.) Ein besonders starker Anstieg der Beta-Globuline gilt nur für das siebbestrahlte, LH-behandelte Tier.

In der Diskussion wird auf die Verwendbarkeit von Leberhydrolysaten zur Behandlung des Strahlensyndroms eingegangen.

Es scheint, als würde eine Applikation von LH, auch mit Dosen, die in Vorversuchen für unschädlich gehalten wurden, die Stresswirkung der Bestrahlung verstärken. Daher ist beim akuten Strahlensyndrom eine LH-Therapie nicht indiziert.

Für die Therapie des subakuten Strahlensyndroms oder lediglich des Strahlenkaters werden folgende Voraussetzungen als wesentlich erachtet:

1.) Eine genügend lange Behandlung mit LH vor der Bestrahlung zur Erzeugung einer gekreuzten Reistenz;

2.) keine Behandlung mit LH unmittelbar nach der Bestrahlung;

3.) später wieder einsetzende langfristige Behandlung mit LH;

4.) eine optimale Dosierung des Leberhydrolysata.

Literaturverzeichnis

1. Abderhalden, R.
Strahlentherapie 68, (194o), 17
"Beitrag zum Problem der biologischen Strahlenwirkungen".

2. Algenstädt, H.
Mat. Med. Nordm. 5, (1953), 122
"Verstärkte Diurese nach Gabe von Prohepar".

3. Allen, J.G., Moulder, P.V., Enerson, D.M.
J. Amer. Med. Ass. 145, (1951) 7o4
"Pathogenesis and treatment of the postirradiation syndrome".

4. Alpen, E.L., Sheline, G.E.
USNRDL 4o2 (1953)
zit. nach Gerber, G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung"
in:
Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
S. 155
Verlag G.Braun, Karlsruhe 1957

5. Bacq, Z.M. und Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958
a) S. 219 ff. c) S. 8o ff e) S. 298 ff g) S. 3o2
b) S. 276 ff. d) S. 287 f) S. 232 h) S. 28o

6. Bacq, Z.M., Hervé, A.
Strahlentherapie 95 (1954) 215
"Ein chemischer Schutz gegen Röntgenstrahlungen".

7. Barnes, D.W.H., Esnouf, M.P., Stocken, L.A.
"Some Experiments in Favour of the Cellular Hypothese for the Spleen curative Factor".
in: Hevesy, G.C., Forssberg, A.G., Abbat, J.D.
"Advances in Radiobiology". S. 211 - 213
Oliver und Boyd Edinburgh, London (1957)

8. Bauer, R.
Strahlentherapie 67, (194o), 424
"Untersuchungen über die Einwirkung unterschiedlich verabfolgter Röntgenstrahlung auf das Knochenmark und seine Zellelemente, zugleich ein Beitrag zum Zeitfaktor-Problem".

9. Bauer, R., Breitling, G., Peters, K.
Strahlentherapie 1o9, (1959), 246
"Zur Frage der Organbelastung und der mittleren Dosis bei verschiedenen Strahlenqualitäten".

1o. Bauer, R., Ott, H., Piller, S.
Strahlentherapie 94, (1954), 12
"Ergebnisse elektrophoretischer Serienuntersuchungen am Serumeiweißbild bestrahlter Patienten".

11. Bauer, R., Piller, S., Schneider, G.
Strahlentherapie 1oo, (1956), 16
"Tierexperimentelle Serumeiweißuntersuchungen bei Körperganzbestrahlungen mit und ohne Sieb".

12. Baxter, H., Drummond, J.A., Stephens-Newsham, L.G., Randall, R.G.
Ann. Surg. 137, (1953), 45o
"Reduction of mortality in swine frome combined total body radiation and thermal burns by streptomycin".

13. Beck, H.R., Dressel, H. und Melching, H.J.
"Leitfaden des Strahlenschutzes für Naturwissenschaftler, Techniker und Mediziner".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959.

14. Becker, J., Fliedner, Th.
Med. Klin. 52, (1957) 1 456
"Voraussetzungen und Möglichkeiten der Therapie von Strahlenschäden".

15. Becker, J., Fliedner, Th.
Med. Klin. 52, (1957) 264
"Aufgaben und Erkenntnisse der Strahlenhaematologie".

16. Becker, J., Stodtmeister, R., Fliedner, Th., Kuttig, H.
Strahlentherapie 1o1, (1956), 272
"Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Gitterbestrahlung".

17. Bennhold, H.
Med. Klin. 49, (1954), 8
"Die Serumelektrophorese in Klinik und Forschung: Möglichkeiten und Ausblicke".

18. Bennhold, H.
Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung
Bd. IV, (April 1958), S. 144
"Die Bedeutung des Bluteiweißes für Transportvorgänge".

19. Bennhold, H.
Ber. Physiol. 172, (1954), 165
"Über einen Fall von familiärer Analbuminaemie".

2o. Bennhold, H., Kylin, E., Rusznyak, St.
"Die Eiweißkörper des Blutplasmas".
Steinkopf Verlag Dresden 1938

21. Bennhold, H., Ott, H.
in: "Handbuch der praktischen Medizin"
S. 6o3 Berlin 1955
zit. nach: Peters, K., Bauer, R.
Strahlentherapie 113, (196o), 553
"Untersuchungen über die Wirkung unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlendosen auf das Serumeiweiß- und Blutbild von Ratten".

22. Bennhold, H., Ott, H., Wiech, M.
Dtsch. med. Wschr. 75, (1955), 11
"Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper".

23. Bennhold, H., Peters,H ., Roth, E.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 6o, (1954), 63o
"Über einen Fall von kompletter Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen".

24. Bennhold, H., Seybold, G., Kallee, E.
Zschr. Naturforsch.
1o b, (1955), 578
"I 131 Serumprotein und Farbstoffspeicherung".

25. Berg, G., Kimbel, K.H., Scheiffarth, F.
Naturwiss. 42, (1955), 51
"Zur Schwankungsbreite der Serumeiweißfraktionen normaler Versuchsratten".

26. Bettendorf, G., Maaß, H.
Strahlentherapie 1o6, (1958), 263
"Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Proteinsynthese".

27. Betz, H.
J. belge radiol. 35, (1952), 38o
"de rôle de la surrénale dans la resistance générale de l' organisme aux radiations".

28. Betz, H.
Compt. rend. Soc. biol. 144, (195o), 1 439
"Sur l' importance de la phase de resistance de l' organisme lors de l' application d' une dose lethale de rayons X".

29. Betz, H.
Bruxelles-médical 33, (1953),121
zit. nach Bacq, Z.M., Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie", S. 277
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1958

30. Beutel, A.
Strahlentherapie 45 (1932), 344
"Zur Beeinflussung der Leberfunktion durch Röntgenstrahlen".

31. Breitling, G. (pers. Mitteilung)

32. Broicher, H.
Dtsch. Arch. klin. Med. 201, (1954), 361
"Untersuchungen über die Wirkung von intravenös verabreichten Leberhydrolysaten bei chronischen Lebererkrankungen".

33. Boecker, W.
Med. Klin. 51, (1956), 641
"Die Behandlung von Lebercirrhosen mit intravenös injizierbaren Leberhydrolysaten".

34. Bromeis, H.
Strahlentherapie 23, (1926), 687
"Urobilinogenausscheidung im Harn nach Röntgenbestrahlung und Durchleuchtung".

35. Burri, M.
Experientia, 9, (1953), 385
"Zur tierexperimentellen Prüfung eines neuen Lebertotalextraktes".

36. Cohn, E.J.
Experientia 3, (1947), 126
"Chemische, physiologische und immunologische Eigenschaften und der klinische Gebrauch der Blutplasmabestandteile".

37. Cole, L.J., Ellis, M.E.
Radiation Research 1, (1954), 345.
zit. nach: Bacq, Z.M., Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie" S. 347
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958

38. Cole, L.J., Fishler, M.C., Ellis, M.E., Bond, V.P.
USNRDL - 339, (1952)
NSAG - 2 824
"Protection of Mice against X-irradiation by spleen homogenates ad-ministered after exposure".

39. Cremer, H.D., Tiselius, A.
Biochem. Zschr.32o, (195o), 273
"Elektrophorese von Eiweiß in Filtrierpapier".

4o. Doerr, R.
"Die Immunitätsforschung Bd. IV: Antikörper".
Wien, Springer Verl. 1949
zit. nach Ewerbeck, H.
"Physiologie des Eiweißes"
in:
Antweiler, H.J.
"Die quantitative Elektrophorese in der Medizin"
S. 52, 2. Aufl. 1957
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg

41. Dubois-Ferrière, H.
Schweiz. med. Wschr. (1943), 1 346
"Die Funktion der Plasmozyten".

42. Eger, W.
Münch. med. Wschr. 98, (1956), 73
"Experimentelle Beiträge zur Wirkung von Organ-extrakten als Leberschutzfaktoren".

43. Eger, W.
Dtsch. med. Wschr. 81, (1956), 598
"Zur Frage einer neuzeitlichen Lebertherapie auf Grund neuer experimenteller Untersuchungen".

44. Ehrich, W.E.
Klin. Wschr. (1955), 315
"Die cellulären Bildungsstätten der Antikörper".

45. Ellinger, F.
Science 1o4, (1946), 5o2
"Protective aktion of desoxycorticosterone acetate against X-ray-induced liver changes".

46. Ellinger, F.
Schweiz. med. Wschr. 81, (1951), 61
"Die Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkungen".

47. Ellinger, F.
Strahlentherapie, Sonderband XX, Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien - Berlin, 1935
"Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung".

48. Ellinger, F.
Radiology 51, (1948) 394
"The use of adrenal cortical hormone in radiation sickness".

49. Ellinger, F.
Arzneimittel-Forsch. 5, (1955), 262
"Arzneimittel- und Strahlenwirkungen".

5o. Ellinger, F.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, (1952), 486
zit. nach:
Bacq, Z.M., Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie" S. 277
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958

51. Ellinger, F., Roswith, B., Glasser, S.M.
Amer. J. Roentgenol. 61, (1949), 387
"Treatment of radiation sickness with adrenal cortical hormone (Desoxycorticosterone acetate). A preliminary report of fifty cases".

52. Ellinger, F., Roswith, B., Sorrentino, J.
Amer. J. Roentgenol. 68, (1952), 275
"A clinical study of radiation sickness. Evaluation of etiological factors influencing incidence and severity".

53. Emmrich, R., Petzold, H.
Zschr. inn. Med. 9, (1954), 95
"Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit des Leberparenchymfaktors".

54. Errera, M.
Handbuch der Protoplasmaforschung
Bd. X, 3, Wien - Springer Verlag 1957
"Effects Biologiques des Radiations. Aspects biochimiques in Protoplasmatologia".

55. Ewerbeck, H.
"Zur Physiologie des Eiweißes"
in:
Antweiler, H.J.
"Die quantitative Elektrophorese in der Medizin"
(S. 39 - 57), S. 49 u. 5o 2. Auflage 1957
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
a) S. 49 u. 5o c) S. 49 - 53
b) S. 47 ff

56. Ewerbeck, H.
Zschr. exper. Med. 117, (1951), 237
"Zur Frage der Serumeiweißbildung in der Leber".

57. Feine, U.
Strahlentherapie 1o8, (1959), 4o8
"Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des akuten und des späten Strahlenschadens an der Niere".

58. Feine, U., Hug, O. in
Rajewsky, B. und Mitarbeiter
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G. Braun Karlsruhe 1957 S. 84 ff:
"Die pathologische Anatomie der akuten Strahlenschäden".

59. Felix, K.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 52, (194o), 387
"Dynamik des Eiweißes".

6o. Fink, R.M., Enns, T., Kimball, C.P., Silberstein, E., Bale, W.F., Madden, S.C., Whipple, G.H.
J.Exper. Med. 8o, (1944), 455
"Der Plasmaproteinstoffwechsel unter normalen Verhältnissen und beim Schock".

61. Fleischhacker, H.
Wien. Arch. inn. Med. 34, (194o), 96
"Über die Herkunft der Plasmaeiweißkörper".

62. Fleichhacker, H.
Dtsch. Arch. klin. Med. 186, (194o), 5o6
"Die Plasmazellen und das RES des Knochenmarkes".

63. Fochem, K.
Strahlentherapie 1o4, (1957), 416
"Pathologie und Symptomatik des Bestrahlungssyndroms". (ein zusammenfassender Bericht).

64. Fochem, K.
Wiener med. Wschr. 1o5 (1955), 929
"Vergleichende Untersuchungen der Therapiemöglichkeiten der Strahlenkrankheit".

65. Fochem, K.
Strahlentherapie 93, (1954), 466
"Die Wirkung der Laevulose bei der Strahlenkrankheit".

66. Fochem, K.
Strahlentherapie 93, (1954), 3o7
"Zur Problematik u. Therapie des Bestrahlungssyndroms".

67. Forssberg, A., Klein, G.
Exp. Res. 6(1954),211
zit. nach: Bacq, Z.M., Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie". S. 26o
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958

68. Gauß, C.J.
Strahlentherapie 2, (1913), 623
"Gynäkologische Tiefentherapie".

69. Gauß, C.J.
Strahlentherapie 1, (1912), 132
"Weitere Fortschritte auf dem Gebiete der gynäkologischen Radiotherapie".

7o. Gerber, G. in:
Rajewsky, B. und Mitarb.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G.Braun Karlsruhe 1957 S. 149 ff:
"Ganz u. - Teilkörperbestrahlung".

71. Gohl, K.
Radiol. clin. Basel 22, (1953), 486
"Die Siebbestrahlung".

72. Gombert, J.H.
Klin. Wschr. (1952), 12o
"Über Serumeiweißveränderungen bei Primär- bzw. Nachbehandlung maligner Tumoren".

73. Graul, E.H.
"Strahlensyndrom - Radioaktive Verseuchung".
Verlag Gasschutz und Luftschutz Dr. Ebeling Koblenz 1957.

74. Gregl, A.
Ärztl. Praxis 1o, (1958), 749
"Leberschutztherapie in der Bekämpfung des Strahlensyndroms".

75. Griffith, J.Q., Jr., Anthony, E., Pendergrass, E.P., Perryman, R.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 64, (1947), 332
"Effect of rutin on recovery time from radiation injury in rats".

76. Grundmann, G., Fischer, R.
Chirurg 24, (1953), 543
"Untersuchungen zu den postoperativen Eiweißveränderungen".

77. Harrer, G.
Med. Welt 42, (1959), 1 997
"Zur Therapie mit Aminosäuren und Organhydrolysaten".

78. Hartweg, H.
Strahlentherapie 95, (1954), 594
"Die Wirkung geschützten homologen Knochenmarks auf die Regeneration des haematopoetischen Systems nach dem Strahleninsult".

79. Hartweg, H.
Strahlentherapie 1oo, (1956), 121
"Die Bedeutung regulativer Faktoren bei der Strahlenreaktion des Knochenmarks".

8o. Hartweg, H.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 65
"Haematologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung".
"2. Mitteilung: Die Wirkung von Cystein auf den Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark nach Lokalbestrahlung".

81. Hartweg, H.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 215
"Haematologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung".
"3. Mitteilung: Die Wirkung von Rutin auf den Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark".

82. Hartweg, H.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 311
"Haematologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung".
"4. Mitteilung: Zum Verhalten des peripheren Blutbildes nach Schutzstoffgaben und nachfolgender Bestrahlung".

83. Hartweg, H.
Strahlentherapie 1o3, (1957), 559
"Haematologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung".
"5. Mitteilung: Die Strahlenreaktion der Milz nach Verabreichung von Schutzstoffen".

84. Hartweg, H., Böwing, G.
Strahlentherapie 1o6, (1958) 289
"Zur Wirkung des Vitamin B.6 im strahlengeschädigten Organismus. Untersuchungen über den Tryptophan-Stoffwechsel röntgenbestrahlter Tiere".

85. Hauss, W.H., Lammers, L., Brückner, H.
Klin. Wschr. (1952), 635
"Über die humoralen Veränderungen nach Herzinfarkt, anderen akuten Erkrankungen und experimentell erzeugten Zuständen".

86. Hauss, W.H., Leist, J.
Klin. Wschr. (1952), 481
"Dysproteinaemie nach Herzinfarkt".

87. Heilmeyer, L.
Im Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 2, 4. Aufl. (1951), 516 ff
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg.
"Die Leukozytenregulation".

88. Heinlein, H.
Zschr. exper. Med. 112, (1943), 535
"Die Bluteiweißbildung".

89. Herrmann, A., Maurer, H.
Med. Klin. 5o,(1955), 1o58
"Der Einfluß von Prohepar auf den Röntgenkater".

9o. Herzfeld, E., Schinz, H.R.
Strahlentherapie 15, (1923), 84
"Blut- und Serumuntersuchungen unmittelbar vor und nach Röntgenbestrahlung".

91. v. Hevesy, G.
Strahlentherapie 93, (1954), 325
"Die Anwendung der radioaktiven Indikatoren in der Radiobiologie".

92. Hiemsch, W.
Strahlentherapie 84, (1951), 255
"Ein Beitrag zur Pathologie der Röntgenallgemeinschädigung unter besonderer Berücksichtigung des Histamins".

93. Hobitz, H.
Med. Klin. 52, (1957), 1 474
"Pathophysiologie des Strahlenschadens".

94. Höhne, G., Jaster, R., Künkel, H.A.
Klin. Wschr. 31, (1953), 91o
"Der Einfluß von Cystein auf die strahleninduzierten Veränderungen im Serumeiweißbild der Ratten".

95. Höhne, G., Jaster, R., Künkel, H.A.
Klin. Wschr. 3o, (1952), 952
"Elektrophoretische Untersuchungen am Serum röntgenbestrahlter Ratten".

96. Höhne, G., Jaster, R., Künkel, H.A.
Klin. Wschr. 33, (1955), 9o7
"Der Einfluß von Beta-Mercaptoäthylamin auf die strahleninduzierten Veränderungen im Serumeiweiß der Ratte".

97. Höhne, G., Künkel, H.A., Anger, R.
Klin. Wschr. 33, (1955), 284
"Die Serumeiweißkörper der Ratte nach Röntgenganzbestrahlung mit 3 ooo R".

98. Hoff, F.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
"Klinische Physiologie und Pathologie".

99. Hofmann, D., Kepp, R.K., Oehlert, G., Vasterling, H.W.
Strahlentherapie 96, (1955), 1
"Über die Wirkungsmechanismen des Cysteins bei seiner Anwendung im aktiven Strahlenschutz".

1oo. Hugh, O. in:
Schinz, H.R., Holthusen, H., Langendorff, H.,
Rajewsky, B. u. Schubert, G.
"Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin
und Krebsforschung. Ergebnisse 1952 - 1958".

1o1. Jacobson, L.O.
in:
Hollaender, A.
"Radiation Biology"
Mc Graw-Hill Book
Company Inc, New York-Toronto-London 1954 Bd. I Part 2
"The hematologic Effect of ionizing Radiation".
S. 1 o29 - 1 o9o (S. 1 o68 - 1 o82).

1o2. Jacobson, L.O.
Cancer Res. 12, (1952), 315
"Evidence for a humoral factor (or factors) concerned
in recovery from radiation injury. A. review".

1o3. Jacobson, L.O., Marks, E.K., Lorenz, E.
Radiology 52, (1949), 371
"The hematological effects of ionizing radiations".

1o4. Jacobson, L.O., Marks, E.K., Robson, M.J.,
Gaston, E.O., Zirkle, R.E.
J.Laborat.Clin.Med. 34, (1949), 1 538
"The effect of the spleen protection on mortality
following X-irradiation".

1o5. Jacobson, L.O., Simmons, E.L., Marks, E.K., Robson, M.J.,
Bethard, W.W., Gaston, E.O.
J. Laborat.Clin.Med. 35, (195o), 746
"The role of the spleen in radiation injury and recovery".

1o6. Jacobson, L.O., Simmons, E.L., Marks, E.K., Gaston, E.O.,
Robson, M.J., Eldredge, J.H.
J.Laborat.Clin.Med. 37, (1951), 683
"Further studies on recovery from radiation injury".

1o7. Jayle, M.F.
Schweiz. med. Wschr. 86, (1956), 1 425
"Biochemie et intérêt clinique des $\mathcal{L}_1$ et $\mathcal{L}_2$ séromucoides".

1o8. Jayle, M.F., Boussier, G.
Presse méd. 62, (1954), 1 752
"Isolement à l'état pur de l'haptoglobine, mucoproteine $\mathcal{L}_2$ du sérum. Propriétés et interêt.

1o9. Jessberger, I.
Acta Hepatologica 4, Heft 1/2, (1956), 1
"Das Verhalten der freien Sulfhydrylgruppen im Blut während und nach Infusion von Leberhydrolysat".

11o. Jürgens, R., Gebhardt, F.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 175, (1934), 558
"Untersuchungen über die Herkunft der Bluteiweißkörper".

111. Kalk, H.
Die Therapiewoche 4, (1953/54), 78
"Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Behandlung der chronischen Leberparenchymschäden besonders der Leberzirrhose".

112. Kalk, H.
Die Medizinische (1953), 1136:"Über die Leberinsuffizienz".

113. Kalk, H., Wildhirt, E.
Dtsch. med. Wschr. 77, (1952), 1 39o
"Untersuchungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis und der Lebercirrhose mit Leberextrakten".

114. Kalk, H., Wildhirt, E.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58, (1952), 368
"Beitrag zur Genese des Ascites bei der Lebercirrhose".

115. Kelly, L.S., Jones, H.B.
Amer. J. Physiology 172, (1953), 575
"Influence of Homologous Tissue Factors on DNA Turnover and Radiation Protection".

116. Kepp, R., Michel, K.F.
Strahlentherapie 92, (1953), 416
"Elektrophoretische Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf wäßrige Proteinlösung".

117. Kirnberger, E.J.
Mat. Med. Nordmark 11, (1959), 34o
"Prüfung von Prohepar-Betriebschargen im präventiven Allylalkoholtest".

118. Kirnberger, E.J.
Mat. Med. Nordmark 11, (1959), 338
"Vergleichender Leberschutz von Prohepar, Hepatrat und Aminotrat".

119. Klein, G. Forssberg, A.
Exp. Cell. Res. 6, (1954), 211
zit. nach: Bacq, Z.M., Alexander, P.
"Grundlagen der Strahlenbiologie" S. 26o
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958

12o. Knipping, H.W. u. H.L. Kowitz
Fortschr. Röntgenstrahlen 31, (1924), 66o
"Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Eiweißkörper des Plasmas".

121. Koch, R.
Int. Zschr. f. Vitaminforschung 22, (195o), 381
"Einfluß des Pyridoxin (Vit. B 6) und Biotin auf den Glykogengehalt der Rattenleber".
"(Fortsetzung vergleichender Untersuchungen über den Einfluß der Vitamine auf den Leberglykogengehalt)".

122. Koch, R.
Int. Zschr. f. Vitaminforschung 22, (195o), 136
"Der Einfluß des Vitamins B_1 und B_2 auf den Glykogengehalt der Rattenleber".
"(Zugleich ein Vergleich mit der Wirkung von Ascorbinsäure, Nicotinsäureamid und Pantothensäure)".

123. Koch, R.
Arzneimittelforschung 5, (1955), 271
"Die Bedeutung der Sulfhydrylverbindungen für die Radiobiologie".

124. Koch, R., Bohländer, A.
Int. Zschr. f. Vitaminforschung 23, (1951/52), 129
"Beziehungen von Vitaminen und Hormonen zum Leberglykogen".
" Über den Einfluß von Vit.K. und Desoxycorticosteron auf den Glykogengehalt der Rattenleber und die post-mortale Glykogenolyse".

126. Koch, R., Langendorff, H.
Dtsch. med. Wschr. 79 (1954), 1 162
"Das akute Bestrahlungssyndrom".

125. Koch R., Hornykiewytsch, Th.
Strahlentherapie 1o6, (1958), 223
"Strahlendosis und Leukocytenabbau".

127. Köhler, A.
Münch. med. Wschr. 66, (19o9), 2 314
"Zur Röntgentiefentherapie mit Massendosen".

128. Köhler, A.
Strahlentherapie 1, (1912), 121
"Röntgentiefentherapie mit Metallnetzschutz".

129. Kohn, H.J.
Amer. J. Physiol. 162, (195o), 7o3
"Changes in the composition of the blood plasma of the Guinea pig during the acute radiation syndrome".

13o. Kohn, H.J.
Amer. J. Physiol. 165, (1951), 27
"Changes in composition of blood plasma of the rat during acute radiation syndrome, and their partical mitigation by dibenzamine and cortin".

131. Kohn, H.J., Swingley, N., Robertson, W.J., Miralis, M.
Amer. J. Physiol. 165, (1951), 43
"Effect of immaturity, hypophysectomy and adrenalectomy upon the changes in the blood plasma during the acute radiation syndrome in the rat".

132. Krahe, M., Künkel, H.A.
Strahlentherapie 1o6, (1958), 26o
"Die Strahlenempfindlichkeit der Ratte bei erhöhtem Grundumsatz".

133. Krautwald, S., Voigt, K., Lübeck, P.M.
Zeitschr. f. d. gas. exp. Med. 129, (1958), 496
"Die Wirkungen verschiedener Leberhydrolysate auf experimentelle Leberschäden".

134. Kühn, H.A.
Dtsch. med. Wschr. 81, (1956), 2 o49
"Therapie der Leberkrankheiten".

135. Kühn, H.A., Mehnert, G.
Münch. Med. Wschr. 96, (1954), 617
"Klinische Erfahrungen mit der Leberextraktbehandlung bei Leberkrankheiten".

136. Kusano, S.
Tôhoku J. Exper. Med. 34, (1938), 246, 26o, 345, 373
"Studien über die Eiweißkörper sowie den kolloid-ostmotischen Druck des den Skelettmuskel durchströmenden Blutes".

137. Labby, D.H., Schank, R.E., Kunkel, H.G., Hoagland, Ch.L.
J. Amer. Med. Assoc. 133, (1947), 1 181
"Intravenous Therapy of Cirrhosis of the Liver".

138. Lacassagne, A., Duplan, J.F., Bun-Hoi, N.P.
J. nat. Cancer Institute 15, (1955), 915
"Some new Experiments on Protection against Whole Body Irradiation".

139. Langendorff, H.
Strahlentherapie 9o, (1953), 4o8
"Der Wert des Blutbildes als Indikator eines Strahlenschadens".

14o. Langendorff, H.
Strahlentherapie 88, (1952), 164
"Das Problem des Reaktions-vorganges bei der biologischen Strahlenwirkung".

141. Langendorff, H.
Arzneimittelforschung 5, (1955), 265
"Reaktionsvorgänge im biologischen Objekt nach Einwirkung energiereicher Strahlen".

142. Langendorff, H.
Strahlentherapie 85, (1951), 391
"Über die Beeinflußbarkeit strahlenbedingter biologischer Reaktionen durch chemische Substanzen".

143. Langendorff, H., Koch, R., Sauer, H.
Strahlentherapie 93, (1954), 37
"Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. I. Mitteilung: Der Einfluß des Desoxycorticosterons und von Nebennierenrindenextrakten auf den Ablauf der tödlichen Röntgenbestrahlung".

144. Langendorff, H., Catsch, A., Koch, R.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 1
"Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XVII. Mitteilung: Die Strahlenschutzwirkung des Cysteamin bei Verabfolgung nach einer Körperteilbestrahlung".

145. Langendorff, H., Koch, R.
Med. Klinik 52, (1957), 1 468
"Der Strahlenschaden und Möglichkeiten seiner Behandlung".

146. Langendorff, H., Koch, R., Catsch, A. Hagen, V.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 298
"Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz.
XX. Mitteilung: Über die Beeinflussung der Überlebensrate röntgentotalbestrahlter Ratten und Mäuse durch Leber- und Milz-Autolysate, Milzhomogenate und Milzimplantate".

147. Langendorff, H., Koch, R., Sauer, H.
Strahlentherapie 93, (1954), 274
"Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz.
III. Mitteilung:
Der Einfluß des Milzschutzes und von Milz- und Leberimplantationen auf die Überlebensrate röntgenbestrahlter Mäuse".

148. Langendorff, J., Koch, R., Sauer, H.
Strahlentherapie 93, (1954), 281
"Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz."
IV. Mitteilung:
"Die Bedeutung sulfhydrylgruppentragender Verbindungen für den biologischen Strahlenschutz".

149. Langendorff, H., Lorenz, W.
Strahlentherapie 88, (1952), 177
"Über Fernwirkungen im tierischen Organismus nach örtlicher Röntgenbestrahlung".

15o. Latarjet, R., Gray, L.H.
Acta radiol. 41, (1954), 61
"Definition of the Terms "Protection" and Restoration".

151. Letterer, E.
"Allgemeine Pathologie" S. 1o7 ff
Geb. Georg Thieme Verlag Leipzig 1959

152. Letterer, T., Schneider, G.
Plasma 1, (1953), 263
"Die Bedeutung des Bluteiweißbildes bei der Amyloidkrankheit".

153. Linder, E.
Strahlentherapie 1o3, (1957), 91
"Das Properdinsystem und seine Beeinflussung durch ionisierende Strahlen".

154. Lorenz, W.
Strahlentherapie 88, (1952), 19o
"Haematologische Untersuchungen über die Cysteinwirkung".

155. Lorenz, W. in
Rajewsky, B. u. Mitarb.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G. Braun Karlsruhe 1957
"Das akute Strahlensyndrom".
a) S. 41 ff c) S. 44
b) S. 46 ff d) S. 42

156. Mach, H.Ch.
Med. Welt 43, (196o), 43o
"Zur Therapie mit Aminosäuren und Organhydrolysaten".

157. Mach, W.J., Mach, Ch.
Koll. Z. 163, (1959), 69
"Versuch der chromatographischen Isolierung einer endokrin hochwirksamen kolloiden Fraktion aus wäßrigen Gewebsextrakten".

158. Mach, W.J., Mach, Ch.
Arztl. Forsch. 13, (1959), II. 1o1
"Biogenese und Chemismus der "first mediators of stress".

159. Märki, H.H.
Diss. med. Zürich 1958
und auch Helv. med. Acta 25, (1958), 625
"Über Zusammenhänge zwischen Bluteiweiß- u. Blutzellbild".

16o. Martin, C.L., Moursund, W.H., Jr.
Amer. J. Roentgenol. 38, (1937), 62o
"The treatment of roentgen sickness with synthetic vitamin B_1-hydrochloride. A preliminary report".

161. Maisin, J., Lambert, G., Mandart, M., Maisin, H.
Nature 171, (1953), 971
"Therapeutic action of glutathione and mercaptoethylamine against a lethal dose of X- rays".

162. Maisin, J., Maisin, H., Mandart, M., Lambert, G.
Compt. rend. Soc, biol. 147, (1953), 362
"Action curative de la Betamercaptoéthylamine chez le rat irradié avec Foie protégé".

163. Maurer, W., Müller, E.R.
Biochem. Z. 326, (1955), 474
"Albumine als Vorstufe von Globulinen im normalen Organismus der Ratte".

164. Maurer, H., Ripeckyj, M.
Münch. Med. Wschr. 98, (1956) 1 279
"Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung der Milz- und Leberhydrolysate Prohepar und Hepasplen".

165. Miescher, P., Vorländer, K.O.
"Die Immunopathologie in Klinik und Forschung".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957, S. 432

166. Miller, C.P., Hammond, C.W., Tomkins, M.
Science 111, (195o), 719
"Reduction of mortality from X-radiation by treatment with antibiotics".

167. Miller, C.P., Hammond, C.W., Tompkins, M., Shorter, G., Sacher, G., Tyler, S.A., Gurian, J.
J. Laborat. Clin. Med. 39 (1952), 462
"The treatment of post-irradiation infection with antibiotics; an experimental study on mice; Part I and II.

168. Mücke, D., Morezek, A., Mischel, W.
Strahlentherapie 97, (1955), 473
"Die Wirkung von Folsäure und Vitamin B_{12} auf das Blutbild des röntgenbestrahlten Meerschweinchens".

169. Niklas, A., Poliwoda, H.
Biochem. Z. 326, (1954), 97
"Zur Frage der biologischen Halbwertzeit menschlicher Albumine und Globuline".
zit. nach
Peters, K., Bauer, R.
Strahlentherapie 113, (196o), 553
"Untersuchungen über die Wirkung unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlendosen auf das Serumeiweiß und Blutbild von Ratten.

17o. Noelle, R.
Dtsch. Med. Wschr. 78, (1953), 1 331
"Die intravenöse Behandlung der Leberparenchymerkrankungen mit Leberhydrolysaten".

171. Odenthal, H.
"Entzündung und Bluteiweißkörper".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958

172. Ott, H.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 61, (1955), 27o
"Der kolloidosmotische Druck der Serumfraktion".

173. v. Pannewitz, G.
Strahlentherapie 24, (1932), 327
"Beeinflussung des Säure-Basenhaushaltes durch Röntgenstrahlen".

174. Parr, W.H., Daggs, V.M., O'Neill. T.A., Bush, S.C.
AMRL 94, (1952)
"A study of combined thermal radiation burn and X-irradiation effects on mice".
zit. nach

Gerber, G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung".
in:
Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
S. 155
Verlag B. Braun, Karlsruhe 1957

175. Patt, H.M.,Brues, A.M.
"The Pathological Physiology of Radiation Injury in the Mammal".
in: Hollaender, A.
"Radiation Biology"
Mc Graw-Hill Book Company Inc. New York - Toronto-London 1954

176. Patt, H.M., Mayer, R., Straube, R.L., Jackson, E.M.
J. Cellul. Comp. Physiol. Philadelphia 42, (1953), 327
"Radiation dose reduction by cysteins".

177. Peters, K., Bauer, R.
Strahlentherapie 113, (196o), 553
"Untersuchungen über die Wirkung unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlendosen auf das Serumeiweiß- und Blutbild von Ratten".

178. Piller, S.
Vortrag gehalten auf der 41. Tagung der Deutschen Röntgengesellschaft in Freudenstadt 196o
"Blutbild und Serumeiweißuntersuchungen bei Ratten nach hochdosierten Körperganzbestrahlungen mit Siebschutz unter besonderer Berücksichtigung einiger histologischer Ergebnisse".

179. Probst, V., Schumacher, G., Müller, E.
Med. Klinik 53, (1958), 38
"Über die Abhängigkeit "normaler" postoperativer Serumeiweißveränderungen von der Schwere des operativen Gewebstraumas".

18o. Prosser, C.L. et al.
Radiology 49, (1947), 299
"Clinical sequence of physiological effects of ionizing radiation in animals".

181. Quastler, H.
Radiation Research 4, (1956), 3o3
zit. nach Gerber, G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung".
in Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G. Braun, Karlsruhe, 1957

182. Quastler, H., Lanzl, E.F., Keller, M.E., Osborne, J.W.
Amer. J. Physiol. 164, (1951), 546
"Acute intestinal radiation death. Studies on roentgen death in mice".

183. Rajewsky, B.
Strahlentherapie 1oo, (1956), 5
"Probleme der Ganz- und Teilkörperbestrahlung".

184. Rajewsky, B.
"Strahlendosis und Strahlenwirkung".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
2. Auflage

a) S. 1o ff
b) S. 21 - 23; Tafel B1 und B3

185. Rajewsky, B.
in Symposium de Radiobiologie, Liège 1954, S. 81-92
(Butterworths Sc. Pub. London)
"Radiation death in mammals".

186. Rajewsky, B., Aurand, K., Heuse, O.
Zschr. Naturforsch., Tübingen 8 b, (1953), 524
"Weitere Untersuchungen zum Problem der Bestrahlung der weißen Maus mit hohen Dosen von Röntgenstrahlen. Teilkörperbestrahlung".

187. Rajewsky, B., Aurand, K., Wolf, I.
"Studies on the time - intensity Factor after Whole-Body X-Irradiation".
in:
Hevesy, G.C., Forssberg, A.G., Abbatt, J.D.
"Advances in Radiobiology".
S. 267 - 273
Oliver and Boyd Edingburgh, London (1957)

188. Rajewsky, B., Gerber, G., Parchwitz, H., Winkler, C.
zit. nach: Gerber G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung".
in:
Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
S. 149 - 162
Verlag G. Braun, Karlsruhe 1957.

189. Rajewsky, B., Heuse, O., Aurand, K.
Zschr. Naturforsch., Tübingen 8 b, (1953), 157
"Weitere Untersuchungen zum Problem der Ganzkörper-Bestrahlung der weißen Maus. Sofortiger Tod durch Strahlung."

19o. Rausch, F., Lünenburg, A.
Medizinische Monatsschrift 7, (1953), 562
"Das Serum-Elektropherogramm bei Rohleberextrakt-Therapie".

191. Roberts, S., Adams, E., White, A.
J. of Biol. Chem. 174, (1948), 379
"Das Entstehen von Antikörpern aus lymphoidem Gewebe in vitro".

192. Roberts, S., White, A.
J. of Biol. Chem. 178, (1949), 151
"Die biochemischen Eigenschaften der Proteine aus lymphoidem Gewebe".

193. Rodé, J., Bozóky, L.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 277
"Über die subtotale und totale Rasterbestrahlung".

194. Rohr, K.
Helvet. med. Acta 5 Suppl. 3, (1938), 544
Bluteiweißkörper und Knochenmarksretikulum".

195. Seibert-Daiker, F.M.
Münch. Med. Wschr. 97, (1955), 1 o61
"Die Strahlenintoxikation (Röntgenkater) und ihre Behandlung mit Nicalzon".

196. Seibert, F., Seibert, M., Atno, J., Campbell, H.
J. clin. Invest. 26, (1947), 9o
"Variation in protein and polysacchyride content of sera in the chronic diseases, tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma".

197. Seidel, K.
Strahlentherapie 1o2, (1957), 1o9
"Über verschiedene Lochgrößen bei Röntgensiebbestrahlung".

198. Selye, H.
"Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1953, S. 11o

199. Seybold, G., Kallee, E.
Zeitschr. f. Naturforschung
9 b, (1954), 173
"Farbstoffbindungsstudien an Mitochondrien I".

2oo. Shermann, F.G., Forssberg, A.
Arch. Biochem. Biophysics 48, (1954), 293
"Incorporation of P32 into Trichloroacetic acid fractions of liver from irradiated and non irradiated mice".

2o1. Siede, W.
Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung,
Bd. VI Apr. 1958, 156
"Die Eiweißtherapie der Leber".

2o2. Siede, W., Walther, R.
Dtsch. Archiv f. klin. Medizin 2o2, (1955),634
"Ergebnisse der Behandlung mit Rohleberextrakten bei chronischen Leberkrankheiten".

2o3. Simmons, E.L., Jacobson, L.O., Denko, J.
"Studies on the Mechanism of Postirradiation Protection".
in: Hevesy, G.C., Forssberg, A.G., Abbatt, J.D.
"Advances in Radiobiology". S. 214 - 22o
Oliver and Boyd Edingburgh, London (1957)

2o4. Soska, J., Draril, V., Karpfel, Z.
"The cell factor in spleen homogenates after irradiation".
in:
Hevesy, G.C., Forssberg, A.G., Abbatt, J.D.
"Advances in Radiobiology". S. 2o4 -21o
Oliver and Boyd Edingburgh, London

2o5. Sponheimer, K.
Dtsch. med. Wschr. 64, (1938), 1 446
"Vitaminbehandlung von Strahlenschäden".

2o6. Swift, M.N., Taketa, S.T., Bond, V.P.
Radiation Research 4, (1956), 182
zit. nach Gerber, G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung".
in: Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G. Braun, Karlsruhe 1957

2o7. Scheiffarth, F., Berg, G.
Z.f.d.ges. exper. Medizin 119, (1952), 55o
"Serumeiweißbestimmungen bei Ratten und Kaninchen mit der Papierelektrophorese .
I. Mitteilung: Die Normalwerte bei Ratten und Kaninchen".

2o8. Scheiffarth, F., Götz, G., Kneller, O.
Naturwiss. 44, (1957), 639
"Weitere statistische Untersuchungen der Serumeiweißverhältnisse unbehandelter Albinoratten".

2o9. Scherer, E.
Strahlentherapie 1oo, (1956), 86
"Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teilbestrahlung .
I. Mitteilung: Untersuchungen an der Leber der weißen Maus".

21o. Scherer, E.
Strahlentherapie 1oo,(1956), 211
"Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teilbestrahlung.
II. Mitteilung: Untersuchungen an der Milz".

211. Scherer, E., Voelker, K.
Strahlentherapie 111, (196o), 237
"Das Farbstoffbindungsvermögen isolierter Lebermitochondrien nach Röntgenbestrahlung in vitro und in vivo".

212. Scheurlen, P.G.
Plasma 2, (1954), 2o9
"Die zeitliche und qualitative Dynamik der experimentellen Dysproteinaemie bei entzündlichen und nichtentzündlichen Vorgängen".

213. Scheurlen, P.G.
Plasma 2, (1954), 323
"Die zeitliche und qualitative Dynamik der experimentellen Dysproteinaemie; Dysproteinaemie bei umgestimmtem Organismus".

214. Scheuerlen, P.G.
Z.Klin. Med. 152, (1955), 5oo
zit. nach Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.
"Die Bluteiweißkörper des Menschen". S. 349
Benno Schwabe u. Co Verlag Basel, Stuttgart,
3. Aufl. 1957.

215. Schoen, D.
Strahlentherapie 1o6, (1958), 13o
"Sieb- oder Rasterbestrahlung".

216. Schubert, G., Höhne, G.
Handbuch d. inn. Med. Bd.6 2. Teil
Springer Verl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954
"Schädigung durch ionisierende Strahlen".

217. Schubert, R.
Arztl. Forschung 3, (1949), 425
"Einfluß von Kollidon auf Tetanustoxin".

218. Schubert, R., Werner, H.
Z. f. d. ges. inn. Med. 5, (195o), 298
"Serum- und Gewebssanierung durch Kollidon".
(Versuche am Kaninchen mit Diaminreinblau FF).

219. Schuler, B.
"Die Elektrophorese bei inneren Krankheiten".
in:
Antweiler, H.J.
"Die quantitative Elektrophorese in der Medizin".
2. Aufl. 1957 S. 57 - 123
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
a) S. 117
b) S. 118 ff

22o. Schumacher, G.
Verh. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 62. Kongress
1956, 347
"Klinische und experimentelle Untersuchungen über
Verhalten und Funktion der £2-Globuline".

221. Schwietzer, C.H.
Biochemische Z. 328 (1956/57), 291
"Physiologische Eigenschaften der Orotsäure".

222. Schwietzer, C.H.,
Die Therapiewoche 3, (1952/53), 522
"Die Bedeutung der Kernsubstanzen für die Leberthe-
rapie".

223. Schwietzer, C.H.
4. Freiburger Symposion an der Medizinischen Univer-
sitätsklinik. (1956), 283
"Versuche zur Therapie der Lebercirrhose mit Orot-
säure und Purinen".

224. Schwietzer, C.H.
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
59, (1953), 311
"Die Bedeutung von Purinkörpern für die Leber-
therapie".

225. Stender, H.S.; Elbert, O.
Strahlentherapie 89, (1952), 275
"Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflus-
sung des Serumeiweißbildes durch die Ganzbestrahlung
mit 5oo R und 1 ooo R.

226. Stille, G.
Arzneimittel-Forsch. 3, (1953), 127
"Zur antitoxischen Wirkung von Leberextrakten".

227. Stille, G., Wachter, H.P.
Zeitschr. f. d. Ges. exper. Medizin 122, (1953), 199
"Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung
der Purine als Leberschutzfaktoren".

228. Stille, G., Wachter, H.P.
Ärztliche Wschr. 9, (1954), 129
"Ist Vitamin B_{12} ein Leberschutzfaktor?"

229. Stodtmeister, R., Thom, H.J.
Strahlentherapie 1o9, (1959), 573
"Unterschiedliche Blutbildveränderungen nach Ganzkörperbestrahlung und regionalen Teilkörperbestrahlungen".

23o. Stuhlfauth, K.
Med. Klinik 53, (1958), 1 554
"Die Verwendung der Fruktose in der modernen Therapie".

231. Supplee, H., Hauschildt, J.D., Entenmann, C.
Amer. J. Physiol. 169, (1952), 483
"Plasma proteins and plasma volumes in rats following total body X-irradiation".

232. Turba, F., Enenkel, A.J.
Naturwiss. 37, (195o), 93
"Elektrophorese von Protein in Filtrierpapier".

233. Taketa, S.T., Swift, M.N., Bond, V.P.
Fed. Proc., 13. (1954), 523
zit. nach: Gerber, G.
"Ganz- und Teilkörperbestrahlung".
in: Rajewsky, B.
"Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes".
Verlag G. Braun, Karlstuhe 1957

234. Undritz, E.
Helvet. med. Acta 5, (1938). 548
"Die Plasmazellen im Tierreich und ihre anzunehmende Bedeutung als Drüsenzellen für die Bildung der Bluteiweißkörper".

235. Verschure, J. Ch. H., Janssen, L.W.
Acta haemat. (Basel) 4, (195o), 186
"Die Beziehung zwischen Leberfunktion und Serumproteinverteilung".

236, Volkin, E., Kohn, H.I.
Archives of Biochemistry 3o, (1951), 326
"A Faktor in the Plasma of the Irradiated Rat which changes the A / G Ratio".

237. Wachter, H.P.
Arzneimittelforschung 4, (1954), 2o1
"Der Einfluß von Leberhydrolysat auf den Ablauf von Allgemeininfektionen".

238. Wachter, H.P.
Arzneimittelforschung 5, (1955), 44o
"Besitzen Leberhydrolysate unmittelbare Bindegewebswirksamkeit".

239. Wachter, H.P., Stille, G.
Arzneimittelforschung 3, (1953), 39o
"Die Wirkung von Leberhydrolysat auf den Verlauf der experimentellen Diphtherie-Intoxikation bei Meerschweinchen".

24o. Wachter, H.P., Stille, G.
Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakologie 218, (1953), 355
"Die Schutzwirkung eines Leberhydrolysates (Prohepar) auf den Arsenobenzolschaden von Leber und Niere".

241. Wakabayashi, M., Kawamura, F.
in Hokkaidô Univ. Sapporo, Japan 1951
zit. nach: Peters, K., Bauer, R.
Strahlentherapie 113, (196o), 553
"Untersuchungen über die Wirkung unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlendosen auf das Serumeiweiß- und Blutbild von Ratten". (Siehe S. 575).

242. Waterstradt, K.
Ärztl. Forsch. 6, (1952), 181
"Über die Stabilität der Serumproteine".

243. Weichert, U.
Strahlentherapie 71, (1942), 127
"Die Behandlung des sogenannten "Strahlenkaters" mit Desoxicorticosteron".

244. Weithaler, K.
Wiener klin. Wschr. 68. (1956), 83
"Zur Behandlung chronischer Leberparenchymerkrankungen, insbesondere Lebercirrhosen mit Leberhydrolysaten".

245. Werner, K.
Schweiz. Med. Wschr. 83, (1953), 431
"Die Behandlung des Röntgenkaters mit Dihydroergotamin".

246. Wewalka, F.
Acta Hepatologica 4, Heft 5/6 (1956), S. 1 - 39
"Beziehungen zwischen Störungen des Aminosäurestoffwechsels und Leberkrankheiten".

247. Whipple, G.H.
Amer. J. Med. Sci. 196, (1938), 6o9
"Proteinproduktion und Stoffwechsel des Körpers einschließlich Hämoglobin, Plasmaprotein und Zellprotein".

248. Whipple, G.H.
"The dynamic equilibrium of body proteins. Haemoglobin, plasma proteins, organ and tissue proteins".
Springfeld, Ill., Thomas 1956.

249. White, A., Dougherty, T.F.
Endocrinology 36, (1945), 2o7
"Der Einfluß des adrenotropen Hormons der Hypophyse auf die Menge der vom lymphatischen Gewebe freigegebenen Serumglobuline".

25o. Wichels, P., Behrens, A.
Ztschr. exper. Med. 56, (1927), 387
"Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Bluteiweißkörper".

251. Wildhirt, E.
Nat. Med. Nordm. 4,(1952), 122
"Zur Frage der Leberextraktbehandlung bei chronischen Hepatitiden".

252. Willms, E., Dietel, F.G., Probst, V.
zit. nach: Hiemsch, W.
Strahlentherapie 84, (1951), 255
"Ein Beitrag zur Pathologie der Röntgenallgemeinschädigung unter besonderer Berücksichtigung des Histamins".
S. 26o

253. Winkler, C., Paschke, G.
Radiation Res. 5, (1956), 156
"Eiweißgehalt und Zusammensetzung des Rattenserums in Beziehung zur Dosis einer Ganzkörperbestrahlung".

254. Winkler, C., Paschke, G.
Klin. Wschr. 33, (1955), 1 o11
"Serumeiweißveränderungen nach Röntgenganzkörperbestrahlung in Abhängigkeit von der applizierten Dosis. Papierelektrophoretische Untersuchungen an Ratten".

255. Wollensack, J., Kallee, E., Seybold, G.
Zeitschr. f. Naturforschung 1o b, (1955), 582
"Farbstoffbindungsstudien an Mitochondrien II".

256. Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.
"Die Bluteiweißkörper des Menschen".
3. Auflage 1957.
Benno Schwabe u. Co. Verlag Basel, Stuttgart

a) S. 452
b) S. 465
c) S. 454
d) S. 183
e) S. 315
S. 466
f) S. 173
g) S. 333
h) S. 42o
i) S. 474
k) S. 467
l) S. 468
m) S. 465
n) S. 471
o) S. 349
p) S. 216
S. 363
q) S. 35o

257. Wunderly, Ch., Schneider, G., Hugentobler, F.
C.R. 3. Congr. Internat. Europ. d. Hematolog., Rom 1951
zit. nach:
Bauer, R., Piller, S., Schneider, G.
Strahlentherapie 1oo, (1956), 16
"Tierexperimentelle Serumeiweißuntersuchungen bei Körperganzbestrahlungen mit und ohne Sieb".

258. Zuppinger, A.
Strahlentherapie 89, (1952), 437
"Die Behandlung des Strahlenkaters durch Dämpfung des vegetativen Nervensystems".

Mein herzlicher Dank gilt:

Herrn Prof.Dr.R.Bauer, welcher mir als Direktor des Medizinischen Strahleninstitutes die Arbeit an seinem Institut ermöglichte;

Herrn Dr.S.Piller, der zu Beginn meiner Arbeit das Eiweißlabor leitete und das Thema der Dissertation sowie die Art der Tierversuche anregte;

Herrn Prof.Dr.K.W.Peters, welcher mir als nachfolgender Leiter des Eiweißlabors stets mit Rat und Tat beiseite stand;

sowie Herrn Prof.Dr.G.Breitling, der bei allen physikalischen Problemen helfend beriet.

Auch Fräulein v.Carnap sei an dieser Stelle für ihre Hilfe bei den Laborarbeiten herzlich gedankt.

Der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Nordmarkwerke in Uetersen/Holstein danke ich für die Sendungen von Prohepar und Kochsalzlösungen sowie für wichtige Sonderdrucke, die das Thema meiner Arbeit betrafen.

L e b e n s l a u f

Am 28.4.1931 wurde ich, Hans Theodor Klaus Ludwig Faber als zweites Kind des Dr. med. Helmut Faber und seiner Ehefrau Liesel geb. Oeffinger in Stuttgart geboren. Mein Vater war praktischer Arzt in Bad Cannstatt. Dort verlebte ich mit meiner um vier Jahre älteren Schwester meine Kindheit.

1937 kam ich in die Grundschule (Schiller-Schule), 1941 in die Oberschule (Johannes Kepler Gymnasium). Dort legte ich im Sommer 1950 die Reifeprüfung ab. Mein Hochschulstudium begann ich im Winter 1950 mit einem einjährigen Kurs am Leibniz Kolleg der Universität Tübingen. Im Sommersemester 1952 begann ich mit dem Fachstudium in Tübingen und legte auch hier nach dem Sommersemester 1955 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1956 studierte ich in München und kehrte anschließend wieder nach Tübingen zurück. In den folgenden Semestern begann ich mit dem experimentellen Teil meiner Dissertion. Am 23. 3. 1963 beendete ich meine Studienzeit mit dem medizinischen Staatsexamen. Vom 1.5.1963 bis zum 30. 4. 1965 war ich Medizinalassistent in Stuttgart-Bad Cannstatt, Löwenstein und Tübingen. Seit dem 30. 4. 1965 bin ich approbierter Arzt und an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Tübingen tätig.